

## ⑫ 公表特許公報(A)

平5-502042

⑬ 公表 平成5年(1993)4月15日

⑭ Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	部門(区分)	3(2)
A 61 K 9/107	1 0 1	P	7329-4C					
A 01 N 25/04			6742-4H					
25/28			6742-4H					
A 61 K 9/127	T		7329-4C					
47/44		H	7329-4C					

(全 65 頁)

⑮ 発明の名称 作用物質投与用超微小滴状調剤

⑯ 特 願 平3-513570

⑰ 出 願 平3(1991)8月22日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)4月24日

⑲ 国際出願 PCT/EP91/01596

⑳ 国際公開番号 WO92/03122

㉑ 国際公開日 平4(1992)3月5日

優先権主張 ㉒ 1990年8月24日 ㉓ ドイツ(DE) ㉔ P4026833.0

㉕ 1990年8月24日 ㉖ ドイツ(DE) ㉗ P4026834.9

㉘ 1991年3月6日 ㉙ ドイツ(DE) ㉚ P4107153.0

㉛ 1991年3月6日 ㉜ ドイツ(DE) ㉝ P4107152.2

⑫ 発 明 者 セヴ グレゴール ドイツ連邦共和国 8011 ハイムシュテツテン グルベール ストラッセ 62

⑬ 出 願 人 セヴ グレゴール ドイツ連邦共和国 8011 ハイムシュテツテン グルベール ストラッセ 62

⑭ 代 理 人 弁理士 布施 美千栄 外2名

⑮ 指 定 国 CA, JP, US

## 請求の範囲

1. 皮膚及びこれと同様の物質のような自然の障壁内への、および／または、障壁を通じての薬剤の輸送のための流体の微小粒子、特に両親媒性分子または1つの両親媒性担体物質の1または数層からなる膜状被覆を有する微小粒子の形態による薬剤の処方のための調剤であって、各調剤が、該微小粒子の可溶化に必要な末端活性物質の濃度の99モル％を越えない濃度の該末端活性物質を含むことを特徴とする調剤。

2. 末端活性物質の濃度が、該末端活性物質の可溶化誘発濃度の少なくとも0.1モル％、特に1から80モル％の間、好ましくは10から60モル％の間、特に好ましくは20から50モル％の間であり、ここに微小粒子単位の末端活性は好ましくは約10ピコニュートンまたはそれ以下である請求項1に記載の調剤。

3. 調剤が、親水性流体を形成する微小粒子の担体としての、または該微小粒子の膜状被覆の基礎としての両親媒性物質の所定量を含み、薬剤が、担体物質、殻、および／または該粒子素材そのものに含まれている請求項1または2に記載の調剤。

4. 該両親媒性物質が脂質様物質で、該末端活性物質が好ましくは界面活性剤である請求項3に記載の調剤。

5. ヒトまたは動物の皮膚上への適用のための該両親媒性物質の含有量が、調剤量の0.01から30重量％、

好ましくは0.1から15重量％、特に好ましくは5から10重量％である請求項1から4までのいずれか1項に記載の調剤。

6. 植物への適用のための処方において該両親媒性分子の含有量が、0.000001から10重量％、好ましくは0.001から1重量％、特に好ましくは0.01から0.1重量％である請求項1から4までのいずれか1項に記載の調剤。

7. 薬剤が、副腎皮質安定剤、 $\alpha\beta$ -アドレノリチック、アンドロゲンまたはアンチアンドロゲン、アンチパラシチック、アナボリック、麻酔薬剤、無痛症薬剤、興奮剤、抗アレルギー薬剤、抗不整脈薬剤、抗動脈硬化薬剤、抗喘息薬剤、および／または気管支拡張薬、抗生物質、抗鬱病薬剤、および／または精神病治療薬、抗糖尿病薬剤、解毒剤、抗嘔吐薬剤、抗てんかん薬剤、抗線維素溶解薬剤、抗痙攣薬剤、抗コリナージック、酵素、共酵素、または対応抑制剤、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬剤、薬剤活性の生物学的抑制剤、抗低血圧薬剤、抗凝結薬剤、抗真菌症薬剤、抗マイアスセニック、パーキンソン氏病に対する薬剤、抗炎症薬剤、解熱剤、抗リュウマチ薬剤、抗敗血症薬剤、呼吸器系興奮剤または呼吸器系鎮静剤、気管支窮乏薬剤、心臓病薬剤、化学療法薬剤、心臓拡張剤、細胞活動抑制剤、利尿剤、節腫禁止剤、グルココルチコイド、抗フルー薬剤、止血剤、催眠薬剤、免疫グロブリンまたはそのフラグメントまたはその他の免疫学的活性

物質、生物学的活性カルボハイドレート（誘導体）、避妊薬剤、抗偏頭痛薬剤、ミネラルコルチコイド、ホルミネ拮抗剤、筋肉弛緩剤、麻酔薬剤、神経治療薬剤、ヌクレオチド、神経弛緩剤、神経伝達物質、そのいくつかの拮抗剤、ペプチド（誘導体）、眼科薬、（副）交感神経（様）作用物質または（副）交感神経作用物質、蛋白（誘導体）、乾せん／神経性皮膚炎 薬剤、瞳孔散大剤、精神刺激剤、鼻科薬、全ての睡眠誘発薬剤またはその拮抗剤、鎮静剤、痙攣薬剤、結核鎮静剤、泌尿科薬剤、血管収縮剤または血管拡張剤、ウイルス鎮静剤、または全ての傷治療剤、またはいくつかのこのような薬剤である請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

8. 該薬剤が生体組織の生長調節物質である請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

9. 該薬剤が、ある殺生物活性を有するものであり、特に殺昆虫剤、殺害虫剤、除草剤、または殺菌・殺かび剤である請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

10. 該薬剤が、誘引剤、特にフェロモンの類からのものである請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

11. 皮膚およびこれと同様の物質のような自然の障壁および障壁内への、および／または、それらを通じての薬剤の輸送のための流体の微小粒子、特に両親媒性分子または1つの両親媒性担体物質の1または数層からなる膜状被覆を有する微小粒子の形態における薬剤の処方の

ド、または対応する合成脂質であり、若しくはかかる脂質の修飾体からなり、グリセリド、特にグリセロホスホリド、イソプレノイドリド、スフィンゴリド、ステロイド、ステリン、またはステロール、サルファーまたはカルボハイドレート含有リド、またはその他の、安定な二重層を形成しうるリド、好ましくは半プロトン化流動脂肪酸、そして好ましくはホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジリンシトール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴホスホリド、グリコスフィンゴリド（例えば、セラブロシド、セラミドポリゲキソシド、スルファチド、スフィンゴプラスマロゲン）、ガングリオシドまたはその他のグリコリドまたは合成脂質、好ましくはジオレイル、ジリノレイル、ジリノレニル、ジリノレノイル、ジアラキドイル、ジミリストイル、ジバルミトイル、ジステアロイル、リン脂質または対応するスフィンゴシン誘導体、グリコリドまたはその他のジアシルまたはジアルキル脂質、である請求項16に記載の調剤。

18. いくつかの末端活性物質を含む請求項15から17までのいずれか1項に記載の調剤。

19. 該末端活性物質が、ノニオン性、対イオン性、アニオン性またはカチオン性界面活性剤、特に、長鎖脂肪酸または長鎖脂肪酸アルコール、アルキルトリメチル

ための調剤の製造方法であって、担体自体の可溶化に必要な末端活性物質の濃度が測定され、次いで前記濃度に近いがまだ十分な担体の安定性および透過能力が保証される濃度の末端活性物質が該調剤に使用されることを特徴とする製造方法。

12. 流動性の微小粒子の安定性および透過能力を、もし必要なら加圧下に、微小孔のフィルターでのろ過の手段により、またはその他の制御された機械的な断片化手段により測定する請求項11に記載の製造方法。

13. 該末端活性物質の含有量が、担体の可溶化が生じる濃度の0.1から99モル%、特に1から80モル%、好ましくは10から60モル%、最も好ましくは20から50モル%である請求項11または12に記載の製造方法。

14. 調剤の生成に必要な物質の該混合物が、ろ過され、超音波処理され、攪拌され、かき交ぜられ、またはその他の機械的断片化の対象となる請求項11から13までのいずれか1項に記載の製造方法。

15. 非侵略適用のための該調剤が、少なくとも1つの抗糖尿病薬剤、特にインシュリンを含む請求項1から10までのいずれか1項に記載の調剤。

16. 生理学的に適合性ある極性または非極性の脂質を両親媒性担体物質として含み、担体膜が好ましくは二重層構造を有する請求項15に記載の調剤。

17. 両親媒性物質が、生物学的源の脂質またはリポイ

ーアンモニウム塩、アルキルスルフェート塩、コラートー、デオキシコラートー、グリコデオキシコラートー、タウロデオキシコラートー塩、ドデシルー、ジメチルアミノキシド、デカノイルー、またはドデカノイルー-N-メチルグルカミド（MEGA 10, MEGA 12）、N-ドデシル-N、N-ジメチルグリシン、3-（ヘキサデシルジメチルアンモニオ）-プロパンスルフォネート、N-ヘキサデシルスルフォベタイン、ノナエチレンーグリコール-オクタフルフェニルエーテル、ノナエチレンードデシルエーテル、オクタエチレンーグリコール-イソトリデシルエーテル、オクタエチレンードデシルエーテル、ポリエチレンーグリコール-20-ソルビタン-モノラウレート（ツイーン Tween 20）、ポリエチレンーグリコール-20-ソルビタン-モノオレエート（ツイーン 80）、ポリヒドロキシエチレンーセチルステアリルエーテル（セトマクロゴ Cetomacrogol、クレモフォア Cremophor O、エマルゲン Emulgin、C1000）ポリヒドロキシエチレンー4-ラウリルエーテル（Brij 30）、ポリヒドロキシエチレンー23-ラウリルエーテル（Brij 35）、ポリヒドロキシエチレンー8-ステアレート（Myrij 45、クレモフォア AP）、ポリヒドロキシエチレンー40-ステアレート（Myrij 52）、ポリヒドロキシエチレンー100-ステアレート（Myrij 59）、ポリエチル化カステール油

(クレモファア E L)、ポリエトキシシロ化ハイドレート化カストール油、ソルビタンモノラウレート(アルラセル A r l a c e l 20、スパン S p a n 20)、特に好ましくは、デカノイル、またはドデカノイル-N-メチルグルカミド、ラウリル、またはオレオイルスルフェート塩、デオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、エライジン酸ナトリウム、リノレン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ノナエチレンドデシルエーテル、ポリエチレングリコール-20-ソルビタンモノオレエート(ツイーン 80)、ポリヒドロキシエチレン-23-ラウリルエーテル(B r i j 35)、ポリヒドロキシエチレン-40-ステアレート(M y r j 52)および/またはソルビタンモノラウレート(アルラセル 20、スパン 20)およびリソホスホリビド、例えばn-オクタデシル(=オレオイル)-グリセロホスファチジン酸、-ホスホリルグリセロール、または-ホスホリルセリン、n-ジラウリル-グリセロホスファチジン酸、-ホスホリルグリセロール、または-ホスホリルセリン、n-テトラデシルグリセロホスファチジン酸、-ホスホリルグリセロール、または-ホスホリルセリンおよび対応するパルミトエロイル、エライドイル、パクセニル-リソホスホリビドである請求項15から18までのいずれか1項に記載の調剤。

24. 末端活性物質と両親媒性物質、および親水性物質と薬剤とが、それぞれ別個に混合され、もし必要なら、溶液に溶解され、生成した混合物または溶液は次いで1つの混合物に、特に機械的エネルギーの働きにより一体にされて担体粒子にされることを特徴とする請求項23に記載の方法。

25. 該両親媒性物質が、以上のようにまたは親水性流体、特に水、または極性溶液とともに溶媒和を仲介する溶液と非常に良く混和する生理学的に容認しうる溶媒中に溶解されるように使用される請求項23または24に記載の方法。

26. 極性溶媒が少なくとも1つの末端活性物質を含む請求項25に記載の方法。

27. 微小粒子の生成が、流体相への物質添加、逆相からの蒸発、インジェクションまたは透析を用いて、攪拌、かきまぜ、ホモジェナイズ化、超音波処理、せん断、凍結および融解、または高圧または低圧過等の機械的力により行われる請求項23から26までのいずれか1項に記載の方法。

28. 微小粒子の生成が、0.1から0.8 $\mu$ m、特に0.15から0.3 $\mu$ m、最も好ましくは0.22 $\mu$ mの孔径を有するフィルター素材によるろ過により誘発され、いくつかのフィルターが時により連続的に使用される請求項27に記載の方法。

29. 該薬剤の導入が少なくとも部分的に微小粒子の生

20. 薬剤として1から500 I. U. のインシュリン/m l、好ましくは20から100 I. U. のインシュリン/m l、および調剤中の担体物質の濃度が0.1から20重量%、特に0.5から15重量%、最も好ましくは2.5から10重量%である請求項15から19までのいずれか1項に記載の調剤。

21. ホスファチジルコリンおよび/またはホスファチジルグリコールを両親媒性物質として使用し、そしてリソホスファチジン酸またはリソホスホグリコール、デオキシコラート、グリコデオキシコラート、またはコール酸塩、ラウレート、ミリステート、オレエート、パルミトレエート、または対応ホスフェートまたはスルフェート塩、および/またはツイーンまたはM y r j-物質が末端活性物質として使用され、組み換えヒト・インシュリンが好ましい薬剤である請求項15から20までのいずれか1項に記載の調剤。

22. 調剤中の該微小粒子の粒径が、約50から約200 nm、好ましくは約100から180 nmの範囲である請求項15から21のいずれか1項に記載の調剤。

23. 該リボソーム様微小粒子が、少なくとも1つの両親媒性物質、少なくとも1つの親水性流体、少なくとも1つの末端活性物質、そして少なくとも1つの抗糖尿病薬剤から製造され、これらはともに調剤を形成していることを特徴とする、抗糖尿病薬剤の非侵略的適用のための処方用調剤方法。

成後に起こることを特徴とする請求項23から28までのいずれか1項に記載の方法。

30. リボソーム様微小粒子がこれらの適当な濃縮物または凍結乾燥物からの適用直前に調合される請求項23から29までのいずれか1項に記載の方法。

## 作用物質投与用超微小滴状調剤

この発明は、両親媒性分子から成る一層以下の被膜状外皮または両親媒性キャリアーを特に有する作用物質投与用超微小滴状調剤であって、皮膚等の天然のスキン組織 (Barriere) や収縮組織 (Konstriktion) の内部もしくはこれらの組織を通して作用物質を輸送するための調剤に関する。さらにこの発明は、この種の調剤、特に抗糖尿病性作用物質、例えばインシュリンを非侵襲的に投与するための調剤の製造法に関する。

作用物質の使用は、該物質の透過量が少な過ぎるスキン組織を通しておこなわれる態様に限定される場合がしばしばある。作用物質が皮膚を透過しない場合には、例えば、常用されている治療薬は経口投与されるか、または非経口投与 (静脈内、筋肉内、腹腔内) されなければならない。エアロゾルの肺内および鼻内投与、座薬の挿入、粘着剤ゲルの塗布および眼科用調剤の使用等の態様は特定の部位に限定され、全ての作用物質に適用されない。植物組織へ作用物質を取り込むことは、角皮のワックス層の存在によって、さらに制限される。

非侵襲性の作用物質が透過性スキン組織を通して投与できれば、多くの場合、好都合である。ヒトとその他の動物の場合、例えば、調剤の経皮投与によって、投与さ

過性を高める目的で試験された多数の補助剤のリストは、例えば、アウングストらの研究報文 [Int. J. Pharm., 第33巻、第225頁～第234頁 (1986年) 参照] に含まれている。このリストには、非イオン性物質 (例えば長鎖のアルコール、界面活性剤、双生イオン性磷脂質等)、陰イオン性物質 (特に脂肪酸)、陽イオン性長鎖アミン、スルホキシドおよび種々のアミノ誘導体が含まれており、また、両性グリシネートやベタインも引用されている。しかしながら、このような状況にもかかわらず、作用物質の皮膚内への透過性の問題は依然として解決されていないか、もしくは十分には解決されていない。

作用物質の植物角皮の透過性を高めるための処置についての概要は、プライスの前記論文に記載されている。今までのところ、化学的な透過促進剤を使用する場合には、該促進剤を作用物質含有混合物に添加することが通常おこなわれている。人間の皮膚の場合には、有機溶剤を用いて溶液の形態に調整した添加剤をあらかじめ時々塗布するだけである。このような使用形態は、従来から研究されかつ議論の対象となっていた添加剤の作用原理と関連がある。一般に、作用物質の促進された透過性は、一方では皮膚の柔軟化 (流動化) に基づくことから出発している [ゴールデン (Golden) ら、J. Pharm. Sci. 第76巻、第25頁～第28頁 (1987年) 参照]。(これには通例、皮膚の表面とその保護障壁組織の破壊が伴う

れた作用物質は胃腸管内での分解から保護され、その結果として、作用物質の体内配分が限定的におこなわれることがある。即ち、該投与法によって薬物動力学的調整と頻繁かつ簡単な非侵襲的処置が可能となる [カルツェル (Karzel K.) およびリートケ (Liedtke, R.K.)、Arzneim. Forsch./Drug Res. 第39巻、第1487頁～1491頁 (1989年) 参照]。植物の場合には、角皮を通る浸透性もしくは角皮内への浸透性の改良によって、作用物質の必要濃度を低下させ、環境悪化を有意に抑制することが可能となる [プライス (Price, C. E.) の論文、即ち、カッター (D. F. Cutler)、アルビン (K.L. Alvin) 及びプライス (C.E. Price) 編、「植物角皮」(アカデミックプレス、ニューヨーク)、第237頁～第252頁 (1981年) 参照]。

皮膚の透過性を適当な処理によって調整しようとする試みが既に多くなされている (例えば、カルツェルとリートケによる前記文献参照)。特に言及に値するものは、ジェットインジェクション [シジキ (Siddiqui) およびチェン (Chien)、Crit. Rev. Ther. Drug Carrier. Syst., 第3巻、第195頁～第208頁 (1987年) 参照]、電場の印加 [ブルネット (Burnett) およびオンギピバッタクル (Ongpipattanakul)、J. Pharm. Sci., 第76巻、第765頁～第773頁 (1987年) 参照] または化学的添加剤、例えば、溶剤や界面活性剤等の添加である。水溶性作用物質 (ノラキソン) の皮膚内へ透

ので、望ましくない。) また、他方では、多くの作用物質は、添加した分子との低分子錯体の形態で皮膚を透過することが知られている [グリーン (Green) ら、Int. J. Pharm., 第48巻、第103頁～第111頁 (1988年) 参照]。

これらの異なった提案からは、ほとんど改良はもたられていない。複数の研究者によって理論的に議論されている脂質塩基リソソームのキャリアーとしての経皮的な使用は、主として作用物質の速度に関する効果をねらったものである [パテル (Patel)、Bioch. Soc. Trans., 第609回ミーティング、第13巻、第513頁～第517頁 (1985年); メツァイ (Mezel)、M. Top. Pharm. Sci. (Proc. 45th Int. Congr. Pharm. Sci. F.I.P.), 第345頁～第358頁、エルセヴィエア、アムステルダム、1985年]。即ちこの講演は、この明細書において説明するように、皮膚を全くもしくは極めて不十分にしか透過しない従来の脂質小胞の使用に関するものである。日本国特許公開公報第271204号 (1986年) においても、類似の意味においてリソソームを使用する問題が取り上げられている。この場合には、作用物質の安定性を高める処置としてヒドロキノン-グルコシダールが使用されている。

従来の経皮投与用調剤はたいていの場合、吸着的に使用されている。リソソーム含有調剤の場合がこれに該当する。この種の調剤は少量の親油性作用物質と若干の皮

膚流動化添加剤を含有する。これらの成分によって、調剤の薬物動力学的特性の限定的な調整が保証される。この改良法として、作用物質を保有する脂質小胞を、経皮パッチ (Patch) の形態のゲル形成材と併用することが提案されている (WO 87/1938A1)。この方法によれば、作用時間は長くなるが、作用物質の透過能を高めることはほとんどできない。脂質小胞と共に、透過促進性のポリエチレングリコールと脂肪酸を多量に併用することによって、リドカイン保有キャリアーを用いる局所的な痛覚消失が達成されている [ゲスツェスおよびメツァイ、Anesth. Analg.、第67巻、第1079頁～第1081頁 (1988年) 参照]。もっとも、このような効果は、吸蔵的な投与の後、数時間して初めてあらわれるものであり、その規模も小さい。

本発明者は、特別な配合処方を採用することによって、ゲスツェスとメツァイの結果を大幅に凌駕した。このキャリアー製剤には、濾過処理に付された洗浄剤保有脂質包体 (リポソーム) と共に、最適量の脂質/界面活性剤 [1～40/1 (実際上は訳4/1の場合が多い)] が配合される。これらの結果は、リポソームの製造に関する独国特許出願P40 28 833.0-43に関連する独国特許出願P40 28 833.0-43の基礎となっている。

驚くべきことには、この明細書に記載される特別な特性によって特徴づけられるキャリアーが、透過障壁を透過するのに適していることが本発明者によって究明され

た。この種のキャリアー [以下、これをトランスフェルソーム (Transfersome) という] の主要な要件は、障壁 (例えば、皮膚) を収縮して通過するのに十分な弾性を該キャリアーが有していることである。キャリアーの周辺張力が10ピコニュートン以下の場合、ホスファチジルコリンとナトリウムコラートから成るトランスフェルソームに対してはこの要件は満たされる。類似の値が、使用される他の系に対しても適用される。投与後にそれ自体が濃度勾配を有するキャリアーは特に有用である。何故ならば、この場合には、この種のキャリアーは透過障壁を自発的に貫通する傾向を有するからである。

本発明の一つ課題は、障壁の迅速かつ有効な通過及び収縮を可能にする、種々の作用物質や他の物質用の新規な製剤を提供することである。

本発明の別の課題は、ヒトもしくは動物の皮膚層または植物の表皮層を通して作用物質を輸送する新規な製剤であって、作用物質の作用部位での改良された作用を可能にする製剤を提供することである。

本発明のさらに別の課題は、抗糖尿病性作用物質、特にインシュリンを非侵襲的に投与するための製剤であって、治療上十分かつ再現性の良い改良された作用物質の投与を可能にする製剤を提供することである。

本発明のさらにまた別の課題は、この種の製剤の製造方法を提供することである。

これらの課題は、後述する独立のクレームに記載の特

徴によって解決された。

好ましい実施態様は従属クレームに記載する。

本発明によるトランスフェルソームは少なくとも3つの基本的特性において、従来の局所投与リポソームおよびその他のキャリアーと区別される。第一にトランスフェルソームは、オイルを含む任意の両親媒性化合物から構成させることができる。第二に、トランスフェルソームは任意の方法によって製造することができ、それらの透過能は製造法によって左右されない。第三に、従来の皮膚投与に最適なりポソームの透過能は、脂質/界面活性剤の最適な量比 ( $L/T = 1 \sim 40/1$ ) に基づくものであるが、トランスフェルソームには、主として十分な透過能をもたらす一定の弾性が要求されるだけである。キャリアーのこの特性が下活性物質の使用によって保証されるならば、系中の界面活性物質の全必要量は、 $L/T$  値が  $1/500$  以下 (典型的な界面活性剤の場合は  $1/50 \sim 1/100$ ) の場合に相当する。従って、トランスフェルソームの作用範囲は、従来の限界値の約数千パーセント広がる。

トランスフェルソームは少なくとも2つの理由から、ミセル型のキャリアー配合剤から区別される。第一に、トランスフェルソームは通例、ミセルよりも大きいので、異なった拡散則に従う。第二に、より重要なことであるが、比較し得るトランスフェルソームは典型的には親水性の核 (小胞の内部) を有しており、該核内には、ほと

んど任意の水溶性物質を封入して透過障壁を通過させることができる。同時に、トランスフェルソームは両親媒性化合物および親油性物質の輸送にも適している。

キャリアーが十分に変形できず、その透過能を界面活性物質 (末端活性添加材) の添加によって得なければならない場合、キャリアーの可溶化に必要な該物質の濃度は  $0.1 \sim 99\%$  にするのが好ましい。最適濃度は目的や作用物質の種類によって左右されるが、多くの場合は  $1 \sim 80\%$ 、特に  $10 \sim 60\%$ 、最も好ましくは  $20 \sim 50$  モル% である。

新規なトランスフェルソームは、ほとんど任意の透過障壁物を通して作用物質を輸送するための、例えば、経皮的薬剤投与に有用である。トランスフェルソームは水溶性もしくは脂溶性の作用物質を輸送することができ、それらの組成、投与量及び形態に応じて、浸透距離を適宜調整することができる。キャリアーをトランスフェルソームにする特別な特性は磷脂質保有小胞および他の両親媒性凝集体によってもたらされる。

トランスフェルソームを用いることによって、作用物質分子の大部分が障壁、例えば皮膚を透過するだけでなく、組織の奥深く浸透して全身的な活性作用を発揮するということは、本発明によって初めて明らかにされた。トランスフェルソームは、例えばポリペプチド分子を、透過促進性の無構造物質を用いる従来法の場合よりも、 $1000$  倍効率よく皮膚を透過させる。トランスフェル

ソームを用いて取り込まれる物質は、ヒトの場合、生物学的もしくは治療的に発揮し得る最大のほぼ100%を発揮することができるが、従来は、このような効果は、注射を用いる注入法によって達成されていたものである。

驚くべきことには、これらの新規な作用物質キャリアーを使用することにより、注射もしくはその随伴的処置を伴うことなく、抗糖尿病性薬剤を皮膚を通して血中へ送り込むことができることが判明した。インシュリンをトランスフェルソームを用いて投与する場合には、体が所定の部位に経皮的に投与されるインシュリン分子の50%以上が通常は血中へ送り込まれ、多くの場合は90%以上が血中に送り込まれる。従って、皮膚に塗布されるインシュリン保有トランスフェルソームは、インシュリン溶液の注射法に十分に代替しうる。

従って、本発明によれば、タイプIIの糖尿病を痛みを完全に伴わず、非侵襲的に簡単な方法によって治療する方法が見出された。トランスフェルソームは単独または任意の配合剤と組合わせて、急性および／または慢性的な糖尿病の問題のない処置に使用することができる。

本発明によるキャリアーは1種もしくは複数種の物質から形成させることができる。多くの場合は、1種もしくは複数種の基材物質、1種もしくは複数種の界面活性物質および作用物質からなる混合物が使用される。最適な基材物質は脂質およびその他の両親媒性化合物であり、好ましい界面活性物質は界面活性剤または適当な溶媒で

い。キャリアーの最適な大きさは障壁特性の機能であり、キャリアー（表面）の弾性、電荷、易動度（動特性）および極性（親水性）によって左右される。トランスフェルソームの好ましい大きさは10～10,000nmである。

皮膚科的用途の場合、キャリアー粒子もしくは小胞の好ましい大きさは100～10000nm、さらに100～400nm、特に、100～200nmである。

植物に適用する場合、キャリアーの粒径は比較的小さく、好ましくは、直径500nm以下である。

（定義）

#### 脂質

本発明で意味する脂質とは、脂肪または脂肪性物質と同様の特性を持つ物質である。一般に、この型の分子は長い非極性部分（鎖、X）を持ち、大部分で、水溶性、極性、親水性基、いわゆるヘッドグループを持つ。これらの物質の基本的構造式を以下に示す。



式中、nは1またはそれより大。n=0の脂質は非極性脂質と呼ばれ、n>=1のものは極性脂質と呼ばれる。本明細書においてグリセリド、グリセリン脂質、グリセロホスフィノリビド、グリセロホスフォノリビド、スルホリビド、スフィンゴリビド、イソプレノイドリビド、ステロイド、ステリンまたはステロールおよびカルボハイドレート残基を含む脂質のような全ての両親媒性

ある。これらの成分は作用物質と一定の割合で混合される。この混合割合は、選択されるこれらの成分の種類および濃度によって左右される。1種もしくは複数種の製剤成分は、例えば、即座のおよび／またはその場での化学的もしくは生化学的な変化によって、後から界面活性を有するようになってよい。

トランスフェルソームは、種々の作用物質を透過障壁を通して輸送するのに一般的に利用し得る優れた方法を提供する。新しく見出されたこのキャリアーは、ヒトおよび動物用の薬剤、皮膚病、化粧品、生物学、生物工学、農業工学およびその他の分野において利用するのに適している。

透過障壁の通過の際、および／または該障壁内における濃度勾配の作用によって移動もしくは拡散して作用物質を輸送し得る機能によって特徴づけられる本発明によるキャリアーはトランスフェルソームに包含される。

この種の作用物質キャリアーは、ホモ分子集合体もしくはヘテロ分子集合体またはポリマーであるのが好ましい。本発明によるキャリアー集合体は数種類にわたる同一もしくは異なる分子から構成され、これらの分子は物理化学的、物理的、熱力学的および多くの場合は機能的に一つのユニットを形成する。この種の集合体としては、ミセル、ディスクミセル、油小滴（ナノエマルジョン）、ナノ粒子、小胞または部分エマルジョン等が例示される。集合体の構成部分は相互に非共有的に結合していてもよ

物質を単に脂質という。

例えば、ホスホリビドは、式（2）で表される化合物である。



式中、nとR<sub>4</sub>は、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が水素、ヒドロキシ基または短鎖アルキル残基となりえないのを除き、式（8）と同じ意味であり；ほとんどの場合、R<sub>3</sub>は水素原子またはヒドロキシ基である。加えて、R<sub>4</sub>は3つの短鎖アルキルアンモニウム残基、例えば2-トリメチルアンモニウム、またはアミノ置換短鎖アルキル、例えば、2-トリメチルアンモニオエチル（コリニル）、で置換された短鎖アルキル基であり得る。

脂質は好ましくは式（2）に対応する全ての物質であり、ここにn=1、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はヒドロキシアル、R<sub>3</sub>は水素原子およびR<sub>4</sub>は2-トリメチルアンモニオエチル（最後の化合物はホスファチジルコリン・ヘッドグループに相当）、2-ジメチルアンモニオエチル、2-メチルアンモニオエチルまたは2-アミノエチル（ホスファチジルエタノールアミン・ヘッドグループに対応）である。

この種の脂質は、例えば天然産のホスファチジルコリン（以前はレシチンとも呼ばれた）である。これは、例えば、卵（その場合はアラキドン酸に富む）から、大豆（C-18鎖に富む）、ココナツ（飽和鎖に富む）、オ

リーブ(1不飽和鎖に富む)、サフラン、紅花およびひまわり( $n-6$ リノレン酸に富む)、あまに油( $n-3$ リノレン酸に富む)から、鯨油(1不飽和 $n-3$ 鎖に富む)から、まつよい草またはサクラ草( $n-3$ 鎖に富む)、その他から得ることができる。好ましい天然のホスファチジルエタノールアミン(以前はセファリンとも呼ばれた)はしばしば卵または大豆から得られる。

さらに好ましい脂質は、合成ホスファチジルコリン(式(2)の $R_4$ は2-トリメチルアンモニオエチルに対応)、合成ホスファチジルエタノールアミン( $R_4$ は2-アミノエチルと同一)、合成ホスファチジン酸( $R_4$ は水素)またはこれらのエステル( $R_4$ は例えば、メチルまたはエチルのような短鎖アルキルに対応)、合成ホスファチジルセリン( $R_4$ はL-またはD-セリンに対応)、または合成ホスファチジル(ポリ)アルコール、例えばホスファチジルグリセロール( $R_4$ はL-またはD-グリセロールと同一)。この場合、 $R_1$ と $R_2$ は、同一のアシルオキシ残基、例えば、ラウロイル、オレイル、リノイル、リノレオイルまたは、アラキノイル、例えばジラウロイル、ジミリスティル、ジバルミトイル、ジステアロイル、ジアラキノイル、ジオレイル、ジリノイル、ジリノレオイル、またはジアラキノイルホスファチジルコリンまたは-エタノールアミン、または異なるアシル残基、例えば $R_1$ =バルミトイルおよび $R_4$ =オレオイル、例えば1-バルミトイル-2-

オレオイル-3-グリセロホスホコリン;または異なるヒドロキシアシル残基、例えば $R_1$ =ヒドロキシバルミトイルおよび $R_4$ =ヒドロキシオレオイル;またはこれらの混合物、例えば、 $R_1$ =ヒドロキシバルミトイルおよび $R_4$ =オレオイルその他、 $R_1$ はまたアルケニルを表すことができ、そして $R_2$ は同一のヒドロキシアシル残基、例えばテトラデシルヒドロキシまたはヘキサデシルヒドロキシ、例えば、ジテトラデシル-またはジヘキサデシルホスファチジルコリンまたは-エタノールアミンである、 $R_1$ はアルケニル、 $R_2$ はヒドロキシアシル、例えば、プラスマロゲン( $R_4$ =トリメチルアンモニオエチル)であってもよく、または $R_1$ はアシル、例えばミリスティル、またはバルミトイル、および $R_2$ はヒドロキシ、例えば天然または合成のリソホスファチジルコリンまたはリソホスファチジルグリセロールまたはリソホスファチジルエタノールアミン、例えば1-ミリスティルまたは1-バルミトイルリソホスファチジルコリンまたは-ホスファチジルエタノールアミン; $R_3$ はしばしば水素である。

本発明の有利な脂質はまた式(2)の脂質であり、ここに $n=1$ 、 $R_1$ はアルケニル残基、 $R_2$ はアシルアミド残基、 $R_3$ は水素原子そして $R_4$ は2-トリメチルアンモニオエチル(コリン残基)である。この種の脂質はスフィンゴミエリン(sphingomyelin)なる語で知られている。

さらに適当な脂質は、リソホスファチジルコリンの類似体、例えば1-ラウロイル-1, 3-プロパンジオール-3-ホスホリルコリン、モノグリセリド、例えばモノオレフィンまたはモノミリスチン、セレブロシド、ガングリオシドまたは、3位に、遊離のまたはエステル化されたホスホリル-またはホスホノ基またはホスフィノ基を有しないグリセリドである。かかるグリセリドの一例は、任意にアシルまたはアルケニル基を有する、ジアシルグリセリドまたは1-アルケニル-1-ヒドロキシ-2-アシルグリセリド、これらの中の3-ヒドロキシ基は次いで前記カルボハイドレート残基、例えばモノガラクトシルグリセロール中のガラクトシル残基、の1つとエーテル結合する。

好ましいヘッドまたは鎖グループの性質を持つ脂質はまた、例えばホスホリパーゼ(例えばホスホリパーゼA1, A2, B, C, そして特にD)、不飽和化酵素、エロンガーゼ、アシル-転移酵素、その他を用いて、天然または合成の前駆体から生化学的に合成することができる。

さらに適当な脂質は、生物学的膜に見いだされる全脂質であり、クロロホルムのような非極性有機溶媒で抽出することができる。前記の脂質に加えてこの型の脂質はまたステロイド、例えばエストラジオール、またはステリン、例えばコレステリン、ベータ-シトステリン、デスモステリン、7-ケト-コレステリンまたはベータ-

-コレステノール、脂溶性ビタミン、例えばレチノイド、ビタミン、例えばビタミンA<sub>1</sub>またはA<sub>2</sub>, ビタミンE、ビタミンK<sub>1</sub>またはK<sub>2</sub>などのビタミンK, またはビタミンD<sub>1</sub>またはD<sub>3</sub>その他を含む。

末端活性物質(Edge active substances)

本発明の末端活性物質は、末端、突出または相対的に強くカーブした表面を形成する担体系の能力を付与し高めることができる全ての物質である。この能力はまた脂質構造中、例えば膜、に空隙を形成する能力を表しており、より高濃度域で可溶化(lysis)を誘発する。

より厳密にいうと、全てのかかる物質は、分子の極性および非極性部分の間の末端にまたはその近傍に、および/または超分子集合の極性および非極性部分の間の末端にまたはその近傍に、集まる傾向を示すものは末端活性性であると考えられ、従って末端および/または強いカーブの表面の形成のための自由エネルギーを低下させる。全ての界面活性剤および多くの溶剤は、非対称そして従って両親媒性の分子またはポリマー、例えば多くのオリゴ-およびポリカルボハイドレート、オリゴ-およびポリペプチド、オリゴ-およびポリヌクレオチドまたはこれらの誘導体もこの範疇に入る。

使用する溶媒、界面活性剤、脂質もしくは作用物質の境界活性は、個々の分子の有効な相対的親水性/疎水性によって左右されるが、系のその他の成分や境界条件(温度、塩含有度、pH値等)の選択にも依存する。疎

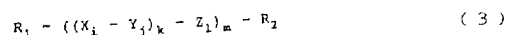
水性残基の疎水特性を弱める官能基、例えば二重結合は境界活性を高める。疎水性残基、例えば芳香族残基の延長もしくは該残基への大きな置換基の導入は境界活性を低下させる。一定の疎水性鎖式化合物の場合、頭部基中の荷電基もしくは極性の強い基は、通常は該分子境界の増大に寄与する。親油性および、／または両親媒性の系成分間の直接結合は逆の作用をもたらす。

ある濃度域でのみある程度末端活性の溶剤としては、単純な、特に短鎖の、アルコール、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロペン-1-オール（アリルアルコール）、*n*-ブタノール、2-ブテン-1-オール、*n*-ペンタノール（アミルアルコール）、*n*-ヘキサノール、*n*-ヘプタノール、*n*-オクタノール、および*n*-デカノール；さらに、イソ-プロパノール、イソ-ブタノールまたはイソ-ペンタノールが含まれる。高級アルコールはより有効で、例えば、エタノジオール（エチレングリコール）、1, 2-プロパンジオール（プロピレングリコール）、1, 3-プロパンジオール、1, 3-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、プロパントリオール（グリセロール）、-ブテン-1, 4-ジオール、1, 2, 4-ブタントリオール、1, 3, 4-ブタントリオール、1, 2, 3-ブタントリオール、ブタンテトラオール（エリスリトール）、2, 2-ビス（ヒドロキシメチル）1, 3-プロパンジオール（ペンタエリスリトール）、2, 4-ペンタジオール

およびその他のペンタジオールまたはペンテンジオール、1, 2, 5-ペンタントリオールおよびその他のペンタントリオールまたはペンタントリオール、ペンタンテトラオール、1, 2, 6-ヘキサントリオールおよびその他のヘキサントリオール、ヘキサントテトラオールおよび-ペンタオール、ヘプタンジオール、-トリオール、-テトラオール、-ペンタオールおよびヘキサオール、1, 4-ブタンジオール-ジグリシジル-エーテル、等である。短鎖、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-、およびヘキサ-オキシエチレングリコールおよびエチレングリコールも本発明に環状アルコール、例えばベンジルアルコール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、3-, 4-, 5-シクロヘキサノール、シクロヘキシルアルコール、アリール-アルコール、例えばフェニル-エタノール等とともに適当である。本発明に使用しうる末端活性溶剤は、さらに短鎖アシル-、アルキル-、アルケニル、ヒドロキシアルシル-、アルケニルオキシ-とともに異なる酸および塩基のアリール誘導体、例えば酢酸、ギ酸、プロピオン酸、ブテン酸、ペンテン酸その他、多くのアミノ酸、安息香酸、リン酸および硫酸、の、アンモニア、プリン、ピリミジン、その他、の誘導体、ただしこれらが受容できないほどに薬剤分子および担体のもとのままの化学的性質を壊さない場合である。

ノニオン性末端活性物質は、少なくとも1または多くの場合いくつかの強親水性基と、少なくとも1またはいく

つかの相対的に疎水性の非水溶性残基を有する物質である。ノニオン性末端活性物質は対イオン性または真に非イオン性でありうる。電荷または末端活性のないものは、例えば基本式(3)の脂質性物質である。



式中、*X*, *Y*, および*Z*は異なる極性（親水性）または非極性（疎水性）基であって、分子全体に両親媒性を与える。*Z*は主に水溶性残基で、*i*, *j*, *k*, *l*および*m*は0に等しいかそれより大である。*R*<sub>1</sub>および*R*<sub>2</sub>は2つの任意の残基であり；第1のものは多く極性または非常に短く；第2のものは非極性である。

かかる脂質中の残基*R*<sub>2</sub>または*X*は、しばしば8-24炭素原子のアシル-、アルキル-、アルケニル-、ヒドロキシアルキル-、ヒドロキシアルケニル-、またはヒドロキシアシル-鎖を表す。非常にしばしば、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-テトラデシルまたは*n*-テトラデセノイル、*n*-ヘキサデシル、*n*-ヘキサデセノイル、*n*-オクタデシル、*n*-オクタデセノイルおよび*n*-オクタデセンジエニル、*n*-オクタデセントリエニル、等が使用される。

ソルビトールは残基*Z*の1つの可能な例である。（*X*<sub>*i*</sub>-*Y*<sub>*j*</sub>）はポリエー、ポリオキシアルケン、例えばポ

リオキシエチレン、ポリアルコール、例えばポリグリコール、またはポリエーテルでありうる。（*X*<sub>*i*</sub>-*Y*<sub>*j*</sub>）は主に1-20そして非常にしばしば2-10単位を含む、例えばエチレングリコール、ジ-およびトリグリコール（オリゴグリコール）またはポリエチレングリコールである。

式(3)の簡単な物質において、残基*R*<sub>1</sub>または*R*<sub>2</sub>はしばしばアルキル-、アルケニル-、ヒドロキシアルキル-、アルケニル-ヒドロキシ-またはヒドロキシアシル-鎖で1-24の炭素原子を持つ。非常に好ましいのは*n*-ドデシル（ラウリル-エーテル）、*n*-テトラデシル（ミリストイル-エーテル）、*n*-ペンタデシル（セチル-エーテル）、*n*-ヘキサデシル（バルミトイル-エーテル）、*n*-オクタデシル（ステアロイル-エーテル）、*n*-テトラデセノイル（ミリストレオイル-エーテル）、*n*-ヘキサデセノイル（バルミトレオイル-エーテル）または*n*-オクタデセノイル（オレオイル-エーテル）等の物質である。これらが利用容易なことから、他のなかで以下の物質がしばしば使用される：4-ラウリル-エーテル（*B r i j* 30）、9-ラウリル-エーテル、10-ラウリル-エーテル、23-ラウリル-エーテル（*B r i j* 35）、2-セチル-エーテル（*B r i j* 52）、10-セチル-エーテル（*B r i j* 56）、20-セチル-エーテル（*B r i j* 58）、2-ステアリル-エーテル（*B r i j* 72）、



10-ステアリル-エーテル (Br i j 76)、20-ステアリル-エーテル (Br i j 78)、21-ステアリル-エーテル (Br i j 721)、2-オレオイル-エーテル (Br i j 92)、10-オレオイル-エーテル (Br i j 96) および 20-オレオイル-エーテル (Br i j 78)、これらの名称で数値が増加するのはヘッドグループ長の増加を示す。この類の適当な物質はゲナポール (GENAPOL)、テシット (THESIT) およびルブロール (LUBROL) の名で商品化されている。

この目的に適当なエーテル型の最も普通の非イオン性物質の中では、My r j 45 の商標の物質例えばポリオキシエチレン (8)-ステアレート (My r j 45)、ポリオキシエチレン (20)-ステアレート (My r j 49)、ポリオキシエチレン (30)-ステアレート (My r j 51)、ポリオキシエチレン (40)-ステアレート (My r j 52)、ポリオキシエチレン (50)-ステアレート (My r j 53)、ポリオキシエチレン (100)-ステアレート (My r j 59)、等である。さらなるこれらの類の製品はシラソール (Cirrasol) A L N なる商標で販売されている；一般的なポリオキシエチレン-アルキルアミドは、例えば商標アトプラス (Atplus) なる界面活性剤である。

式 (3) のノニオン性末端活性物質の他の重要な特別の型は、最もしばしば既して残基  $R_1$  の位置にヒドロキ

シ基をおよび残基  $R_2$  の位置に水素原子を含む。残基 X と Z はしばしばアルコキシまたはアルケノキシ、また原則として、アルコシアルキル、ヒドロキシアルケニルまたはヒドロキシアシル-鎖で 4-100 炭素原子である。残基 Y も、しばしばアルコキシ、アルケノキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアシル-鎖またはヒドロキシアシル-鎖で、その 1 つはしばしば分枝しそして 1 つのメチルまたはエチレン-側鎖を有する。多分、この類の末端活性物質で最も広く使用されているのは、プルロニック (Pluronic) なる商標で上市されている界面活性剤である。さらに、非イオン性末端活性物質の非常に一般的に使用されている特別な型は、"ツween" (TWEEN) なる商標で販売されている。この物質の類の現状部はしばしばソルビトール環である。残基  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_4$  はしばしば、アルコキシまたはアルケノキシ、そしてより一般にポリエー、ポリオキシアルケン、例えばポリオキシエチレン、ポリアルコール、例えばポリグリコール、またはポリエーテル型である。これらのいくつかの鎖は非極性でありうるもので、例えばアシル、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、またはヒドロキシアシル-鎖で 8-24 炭素原子である。もし  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  または  $R_4$  の残基のいずれもが非極性でないとき、分枝の側鎖の 1 つまたは末端の 1 つが疎水性でなければならない。

ツween 型の物質の類は非常にしばしばポリオキシエチレン類である。これらは主に 1 つの末端水素原子そしてより希にメトキシ基を含む。1 つのポリオキシエチレン鎖は、しかし、好ましくはアシル、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニルまたはヒドロキシアシル-鎖で 4-24、そして特に 12-18 の炭素原子に相当する疎水性残基を含む。

"トリトン (TRITON)" なる商標で販売されている末端活性物質はまた本発明に有用である。

ポリアルコール残基  $R_2$  は最もしばしばエステル化されるかまたはエーテル化される。しかしながらある場合にはそれらはまた窒素原子を通じて疎水性鎖に結合することができる。それらは非常にしばしばエチレングリコール、グリセロール、エリスリトールまたはペンタエリスリトール、例えば、1-アルキル、1-アルケノイル、1-ヒドロキシアルケン-グリセロール、または対応する 1、2-、または 1、3-ジグリセリド (例えば、1-アルキル、2-アルキル、1-アルキル、2-アルケニル、1-アルケニル 1、2-アルキル、1-アルケニル、2-アルケニル、1-アルケニル、2-ヒドロキシアルキル、1-ヒドロキシアルキル、2-アルケニル、1-アルキル、2-ヒドロキシアルキル、1-ヒドロキシアルキル、2-アルキル、1-アルケニル、2-ヒドロキシアルケン、1-ヒドロキ

シアルケン、3-アルケニル、1-アルキル、3-アルキル、1-アルキル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-アルキル、1-アルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-ヒドロキシアルキル、1-ヒドロキシアルキル、3-アルケニル、1-アルキル、3-ヒドロキシアルキル、1-ヒドロキシアルキル、3-アルケニル、3-ヒドロキシアルケンまたは 1-ヒドロキシアルケン、3-アルケニル) の付加物である。グリセロールは、他のオリゴまたはポリアルコール、例えばエリスリトール、ペンタントリオール、ヘキサントリオール、ネオテトラオールまたはペンタオール、その他、によって置換されることができ、広い範囲の結合の可能性をもたらす。Z または  $R_2$  は、さらに 1 またはそれ以上 1-10、好ましくは 1-6、最もしばしば 1-3 のカルボヒドレート残基またはそれらの誘導体を含むことができる。本明細書においてカルボヒドレート残基とは、前記した意味を有し、そしてアルファまたはベータおよび L-または D-アロシド、-アルトロシド、-エプコシド、-エプシロシド、-ガラクトシド、-ガラクトビラノシド、-グルコシド、-グルコビラノシド、-ラクトビラノシド、-マンノシド、-マンノビラノシド、-プサイコシド、-ソルボシド、-タガトシド、-タロシド；ジサッカライドのしばしば使用される誘導体は、L-または D-マルトビラノシド、-マルトシド、-ラクトシド、マルト-または-ラクト

ピオナミドである。；マルトトリオースまたはテトラオースの対応する誘導体もまた有用である。

カルボハイドレート残基もまた硫黄原子を含むことができる、例えばベーター-L-またはD-チオグリコピラノシドまたは-チオグリコシドである。

双性イオン性界面活性剤は、例えば、(3-((3-コラミドプロピル)-ジメチリアンモニオ)-1-プロパンスルフォネート (CHAPS) および (3-((3-コラミドプロピル)-ジメチリアンモニオ)-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルフォネート (CHAPS O) または N-オクチル-N, N, -ジメチル-1, 3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (ラウリル-スルフォベタイン)、N-テトラデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (ミリスチル-スルフォベタイン)、N-ヘキサデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (パルミチル-スルフォベタイン)、N-オクタデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (ステアリル-スルフォベタイン)、N-オクタデセノイル-N, N, -ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (オレイル-スルフォベタイン) その他の、スルフォネート基を含む物質である。

双性イオン性界面活性剤はまた、構造式 (4) の物質である。



式中、n は 0 または 1 である。側鎖 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは 1 つのアシル-、アルキル-、アルケニル-、アルケノイル-、ヒドロキシアルキル-、ヒドロキシアルケニル-またはヒドロキシアシル-、またはアルコシ鎖で、それぞれ 8-24 の炭素原子を有している；他方の残基は水素、水酸基または短鎖アルキル残基に対応する。

R<sub>3</sub> は通常は、水素原子または短いアルキル鎖を載す。X は最もしばしばアニオン性で、例えば、リン酸塩またはスルフェート残基中である。ここに R<sub>4</sub> は、分子全体が双性となるように、カチオン性である。最もしばしば、アンモニオ-アルキル誘導体、例えば、エタノール-、プロパノール-、ブタノール-、ペンタノールアミン、ヘキサノールアミン、ヘプタノールアミンまたはオクタノールアミン、N-メチル-、N, N-ジメチル、または N, N, N-トリメチル-アンモニオ-アルキル、N-エチル-、N, N-ジエチル、または N, N, N-トリエチル-アミノ-アルキル、非対称 N-アルキル、例えば N, N-メチル-エチル-アンモニオ-アルキル、または対応するヒドロキシアルキル物質が、時によると置換体として、使用される。(それらの修飾型とともに全ての生物学的双性イオン性ホスホリビドの単鎖 (リ

ソ) 誘導体 (プレートレット (Platelet) -活性化因子およびその類似体) はまたこの範疇に含まれる。R<sub>4</sub> はまた、アミノ糖またはその 1 つの誘導体のような、正荷電カルボハイドレート残基であってもよい。R<sub>4</sub> と X は、さらに、位置を交換する事ができる。

イオン末端活性物質は、少なくとも 1 つの正または負の荷電、および少なくとも 1 つの貧水溶性のセグメントを有するいかなる物質であってもよい。この種のアニオン性物質は、いくつかの電荷を有してもよいが、負の合計電荷を有さなければならない。カチオン性物質の合計荷電は正でなければならない。アニオン性末端活性物質は、例えば構造式 (5) で表される物質である：



式中、R<sub>1</sub> は有機炭化水素残基、これはまた置換されていても良く、そして G<sup>+</sup> は一価の対イオン、主にアルカリ金属カチオン (リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム等)、アンモニウムイオンまたは低分子量テトラアルキルアンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウム等である。

式 (5) のアニオン性界面活性剤中の炭化水素残基 R<sub>1</sub> は、しばしば直鎖または分岐したアシル、アルキルまたはアルケノイル、またはそれらの酸化されたまたは水

素化された誘導体である；残基 R<sub>1</sub> はまた 1 つまたはいくつかの環状のセグメントを含むことができる。

R<sub>1</sub> 鎖はしばしば 6-24、さらに 10-20、そして最もしばしば 12-18 の炭素原子を含んでいる。；もし不飽和の場合には、1-6、そしてさらにしばしば 1-3 の二重結合を、n-3-または n-6-位に有する。

以下の水酸化アルキル鎖は本願の目的に好適である：n-ドデシルヒドロキシ (ヒドロキシラウリル)、n-テトラデシルヒドロキシ (ヒドロキシミリスチル)、n-ヘキサデシルヒドロキシ (ヒドロキシセチル)、n-オクタデシルヒドロキシ (ヒドロキシステアリル)、n-エイコシルヒドロキシまたは n-ドコシロキシ。ヒドロキシアシル鎖の中では、ヒドロキシラウロイル、ヒドロキシミリスチロイル、ヒドロキシパルミトイル、ヒドロキシステアロイル、エイコソイルヒドロキシまたはドコソイロキシ鎖が特に記載するに値する；ヒドロキシアルケン残基において特に興味あるものは、ヒドロキシドデセン、ヒドロキシテトラデセン、ヒドロキシヘキサデセン、ヒドロキシオクタデセン、ヒドロキシエイコセン、ヒドロキシドコセン、最も注目されるものは、9-シス、12-ヒドロキシオクタデセニル (リシノレニル) または 9-トランス、12-ヒドロキシ-オクタデセニル (リシネライジル)、5-シス、8-シス、11-シス、14-シス、15-ヒドロキシエイコサテトラエニル

(15-ヒドロキシアラキドニル)、5-シス、8-シス、11-シス、14-シス、15-ヒドロキシ、17-シス-エイコサペンタエニル、4-シス、7-シス、10-シス、13-シス、15-ヒドロキシ、16-シス-ドコサペンタエニルおよび4-シス、7-シス、10-シス、13-シス、15-ヒドロキシ、16-シス、19-シス-ドコサヘキサエニルである。

他のアニオン性末端活性物質の種類は、式(6)に対応する。



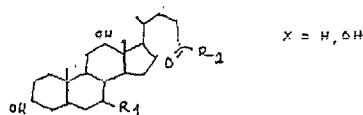
式中、 $R_1$  は、置換されることもできる、炭化水素残基； $X$  は短鎖アルキル残基そして $Y$  は、スルホン酸基、硫酸基、リン酸基、ホスフォネート基、ホスフィネート基を表す。 $G^+$  は大部分一価の対イオン(カチオン)である。

アルカリ金属アルキル-または-アルケニルエーテルスルフェートまたは-リン酸塩は、このエーテル結合分子の種類に属する。特別の例は、ナトリウム-またはカリウム- $n$ -ドデシルオキシエチルスルフェート、 $n$ -テトラデシルオキシエチルスルフェート、 $n$ -ヘキサデシル-オキシエチルスルフェートまたは $n$ -オクタデシルオキシエチルスルフェート、またはアルカリ金属アルカンスルフォネート、例えばナトリウム-またはカリウム- $n$ -ヘキサンスルフォネート、 $n$ -オクタン

エチル-ヘキシル)-スルフォサクシネートである。

さらに、サルコシドは、蛋白濃縮物、スルホンアミド石鹸、硫酸化またはリン酸化されたアルコールエステル、硫酸化またはリン酸化されたアミドまたはモノグリセリド、さらに、脂肪酸アルキルアミド、スルフォまたはホスフォ-サクシネ酸エステル、タウリド、アルキルフェノール-、アルキルベンゾール-、アルキルナフタリン-エーテルスルフェート等の、アルキル-またはアルケノイル-スルフォクロライド誘導体と同様に有用である。

他の重要なアニオン性末端活性物質の種類は、コール酸の誘導体である。それらは下式で表される。



式中、 $R_1$  は水素、水酸基またはカルボニル基そして $R_2$  は、例えばタウリンまたはグリココールの誘導体でありうる。特に好ましくは、コール酸の種々の塩(バイル酸、3アルファ、7アルファ、12アルファ-トリヒドロキシ-5ペーターコラン-24-オイン酸)、デオキシコール酸(3アルファ、12アルファ-ジヒドロキシ-5ペーターコラン-24-オイン酸)、ケノデオキシコール酸、グリココール酸( $N$ -(3アルファ、7アルファ、12アルファ-トリヒドロキシ-24-オキシ

スルフォネート、 $n$ -デカンスルフォネート、 $n$ -ドデカンスルフォネート、 $n$ -テトラデカンスルフォネート、 $n$ -ヘキサデカンスルフォネートまたは $n$ -オクタデカンスルフォネートである。

一般式(7)の物質は、(6)の基本型の化合物に関連している。



これらは式(6)の物質の類似体であるが、直接(共役)結合荷電ヘッドグループを含んでいる。

特に有用な、上記式(6)のアニオン性末端活性物質は、アルカリ金属-アルキルスルフェートである。いくつかの例をあげると：ナトリウムまたはカリウム- $n$ -ドデシル(ラウリル)-スルフェート、 $n$ -テトラデシル(ミリスチル)-スルフェート、 $n$ -ヘキサデシル(パルミチル)-スルフェート、 $n$ -オクタデシル(ステアリル)-スルフェート、 $n$ -ヘキサデシレン(パルニトレイン)-スルフェートおよび $n$ -オクタデシレン(オレイン)-スルフェートである。スルフェート基に替えて、スルホン酸基、 $n$ -メチル-または $n$ -エチルグリシンを例えば使用することもできる。

ビス-(2-アルキル-アルキル)-スルフォサクシネートの種々の塩もまた本願発明への適用に適している。好ましくはこれらは、リチウム-、ナトリウム-、カリウム-またはテトラメチルアンモニウム-ビス-(2-

コラン-24-イル-グリシン)、デオキシコール酸、グリコデオキシコール酸( $N$ -(3アルファ、12アルファ-ジヒドロキシ-24-オキシコラン-24-イル-グリシン)、グリコケノデオキシコール酸、グリコリトコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、リトコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロコール酸(3アルファ、7アルファ、12アルファ-トリヒドロキシ-5ペーターコラン-24-オイン酸-(スルフォエチル)アミド)、タウロケノデオキシコール酸、タウロクリココール酸、タウロリトコール酸、タウロリトコール酸-3-スルフェート、タウロウルソデオキシコール酸、ウルソコラン酸、ウルソデオキシコール酸(3アルファ、7ペーター-ジヒドロキシ-5ペーターコラニン酸)、最も一般的な対イオンはナトリウムまたはカリウムである。

広範囲のコール酸エステル、コレステリル-アルキル-アルケニル-、-ヒドロキシアルキル-、-ヒドロキシアルケン-エステルまたはコレステリルスルフェートおよびスルフォネート等もまた本願発明における末端活性である。

関連するCHAPS類の合成付加物もまた使用しうる；この場合、 $R_2$  はしばしば $NH-(CH_2)_3-N'$ 、 $N'-(CH_2)_2(CH_2)_2-R_3-CH_2-SO_3$ セグメントであり、一方、 $R_3$  はプロトンまたはカルボニル基である。再度ナトリウムと

カリウムが最も一般的対イオンである。

サポニンと同様、キラジャ酸のようなデジトニンは、コール酸誘導体と同様のそれらの核に基本構造を持っている；このため、それらも本願発明の末端活性物質として使用しうる。

リン酸含有アニオン性末端活性物質の基本式を以下に示す：



式中、 $n$  は 0 または 1、側鎖  $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  の 1 つは水素、水酸基または短鎖アルキル残基を含む；他方は、8-24 の炭素原子を有する、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニルまたはヒドロキシアルシル鎖（またはアルケニル-アルコキシ、アルケニルオキシ、またはアルシロキシ残基）である。

$\text{R}_3$  残基は、通常は、水素原子または炭素原子 5 つ以下のアルキル鎖を表す。

$\text{R}_4$  は、アニオン性酸基または水酸基；8 炭素原子までのアルキル鎖もまた 12 炭素原子までの他のカルボハイドレート残基と同様にあらわれ得る。もし  $\text{R}_2$  とともに  $\text{R}_1$  が水素および／または水酸基の場合には、ステロイド残基、砂糖誘導体、アミノ基を含む鎖、その他がまたあらわれ得る。アルキル残基も置換され得る。

ほとんどの場合、この残基は、直鎖または 6-24 の分岐アルキルまたはアルケノイル鎖で、非常にしばしば 10-20、特に 12-18 の炭素原子、そして  $n-3$  または  $n-6$  位における 1-6、特にしばしば 1-3 の二重結合を有する。

非常に好適なアルキル残基  $\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  は、例えば  $n$ -ドデシル、 $n$ -テトラデシル、 $n$ -ヘキサデシル、 $n$ -オクタデシル、 $n$ -エイコシルまたは  $n$ -ドコシル鎖である。 $N$ -ノニル、 $n$ -ウンデシル、 $n$ -トリデシル、 $n$ -ペンタデシル、 $n$ -ヘプタデシルおよび  $n$ -ノナデシルはしかしながら同様に有用である。 $\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  位のアルケニルは好ましくは、9-シス-ドデセニル（ラウロレイル）、9-シス-テトラデセニル（ミリストレイル）、9-シス-ヘキサデセニル（パルミトレイル）、6-シス-オクタデセニル（ペトロセリニル）、6-トランス-オクタデセニル（ペトロセライジニル）、9-シス-オクタデセニル（オレイル）、9-トランス-オクタデセニル（エライジニル）、11-シス-オクタデセニル（パセニル）、9-シス-エイコセニル（ガドレイニル）、13-シス-ドコセニル、13-トランス-ドコセニルまたは 15-シス-テトラコセニル等である。本発明に使用しうる高級不飽和アルケニルは、それらの中で：9-シス、12-シス-オクタデセンジエニル、9-トランス、12-トランス-オクタデセンジエニル、9-シス、12-シス、15-シス-オク

この種類の最も好ましい界面活性剤は： $n$ -テトラデシル（＝ミリストイル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -ヘキサデシル（＝プラミチル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -オクタデシル（＝ステアリル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -ヘキサデシレン（パルミトレイル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -オクタデシレン（＝オレイル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -テトラデシル-グリセロ、ホスフォグリセロール、 $n$ -ヘキサデシル-グリセロ-ホスフォグリセロール、 $n$ -オクタデシレン-グリセロ-ホスフォグリセロール、 $n$ -テトラデシル-グリセロ-ホスフォセリン、 $n$ -ヘキサデシル-グリセロ-ホスフォセリン、 $n$ -オクタデシル-グリセロ-ホスフォセリン、 $n$ -ヘキサデシレン-グリセロ-ホスフォセリンおよび  $n$ -オクタデシレン-グリセロ-ホスフォセリンである。

対応するリソ-磷脂質、ホスホノ-またはホスフィノ-脂質はまた本発明における適当な末端活性化合物である。

これらの化合物における、対イオンは最もしばしばアルカリ金属カチオン（リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム等）または水溶性テトラアルキルアンモニウムイオン（テトラメチルアンモニウム、テトラチルアンモニウム、等）である。

式（3）の界面活性剤についての上記記述は全てまたカルボハイドレート残基  $\text{R}_1$  にも該当する。

タデセントリエニル、6-シス、9-シス、12-シス-オクタデセントリエニル、11-シス、14-シス、17-シス-エイコサトリエニル、6-シス、9-シス、12-シス、15-シス-オクタデセンテトラエニル、5-シス、8-シス、11-シス、14-シス-エイコサテトラエニル、5-シス、8-シス、11-シス、14-シス、17-シス-エイコサペンタエニル、4-シス、7-シス、10-シス、13-シス、16-シス-ドコサペンタエニルおよび 4-シス、7-シス、10-シス、13-シス、16-シス、19-シス-ドコサヘキサエニルである。

$\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は、好ましくはヒドロキシアルキル類の中から選択され、この場合それらは例えば、 $n$ -デシルヒドロキシ、 $n$ -ドデシルヒドロキシ（ヒドロキシラウリル）、 $n$ -テトラデシルヒドロキシ（ヒドロキシミリスチル）、 $n$ -ヘキサデシルヒドロキシ（ヒドロキシセチル）、 $n$ -オクタデシルヒドロキシ（ヒドロキシステアリル）および  $n$ -エイコシルヒドロキシ（ヒドロキシアラキニル）鎖に対応する。

$\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  の中のアルケニルヒドロキシは、好ましくは 9-シス-ドデセニルヒドロキシ（ヒドロキシラウロレイル）、9-シス-テトラデセニルヒドロキシ（ヒドロキシミリストレイル）、9-シス-ヘキサデセニルヒドロキシ（ヒドロキシパルミトレイル）、6-シス-オクタデセニルヒドロキシ（ペトロセリニルヒド

ロキシ)、6-トランス-オクタデセニルヒドロキシ(ヒドロキシベトロセライジニル)、9-シス-オクタデセニルヒドロキシ(ヒドロキシオレイル)、9-トランス-オクタデセニルヒドロキシ(ヒドロキシエライジニル)および9-シス-エイコセニル(ヒドロキシガドレイニル)鎖である。

$R_1$  または  $R_2$  の中のアルカノイルヒドロキシは、好ましくはn-デカノイルヒドロキシ、n-ドデカノイルヒドロキシ(ラウロイルヒドロキシ)、n-テトラデカノイルヒドロキシ(ミリスチルヒドロキシ)、n-ヘキサデカノイルヒドロキシ、n-ヘキサデカノイルヒドロキシ(パルミトイルヒドロキシ)、n-オクタデカノイルヒドロキシ(ステアロイルヒドロキシ)およびn-エイコソイルヒドロキシ(アラキノイルヒドロキシ)鎖である。

$R_1$  または  $R_2$  の中のアルケノイルヒドロキシは好ましくは、9-シス-ドデセニルヒドロキシ(ラウロイルヒドロキシ)、9-シス-テトラデセノイルヒドロキシ(ミリスチルヒドロキシ)、9-シス-ヘキサデセノイルヒドロキシ(パルミトレイノイルヒドロキシ)、6-シス-オクタデセノイルヒドロキシ(ベトロセリノイルヒドロキシ)、6-トランス-オクタデセノイルヒドロキシ(ベトロセライジノイルヒドロキシ)、9-シス-オクタデセノイルヒドロキシ(オレイルヒドロキシ)、9-トランス-オクタデセノイルヒドロキシ

(エライジノイルヒドロキシ) および9-シス-エイコセノイル(ガドレイノイルヒドロキシ)鎖である。

$R_4$  残基中にしばしばあらわれる短鎖アルキル残基のいくつかの例は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレンまたはイソブチレン同様にn-ペンチレンまたはn-ヘキシレン基である。 $R_4$  はまたカルボキシまたはスルフォ基、酸またはアルカリ基、例えばカルボキシおよびアミノ基；このような場合のアミノ基は常に、カルボキシ基に対してアルファ位である。

$R_4$  残基のその他の例は、遊離またはエーテル化水酸基(この場合、2つのエーテル結合水酸基は、1つの二価炭化水素残基、例えばメチレン、エチレン、エチリデン、1、2-プロピレンまたは2、2-プロピレン)によって結合され得る。 $R_4$  はさらに塩素または臭素などのハロゲン原子、メトキシまたはエトキシカルボニル等の低分子量アルコシカルボニル、またはメタンスルフォニル等の低分子量アルカンスルフォニルによって置換され得る。

1-7炭素原子の置換短鎖アルキル残基 $R_4$  は、好ましくはカルボキシメチル、カルボキシエチルまたは3-カルボキシ-n-プロピル等の、カルボキシ短鎖アルキル、2-アミノ-2-カルボキシエチルまたは3-アミノ-3-カルボキシ-n-プロピル等のオメガアミノ-n-カルボキシ短鎖アルキル、2-ヒドロキ

シエチルまたは2、3-ジヒドロキシプロピル等の、ヒドロキシ短鎖アルキル、短鎖アルコキシ-3-メトキシ-n-プロピル、2、3-エチレンジオキシプロピルまたは2、3-(2、2-プロピレン)-ジオキシプロピル等の、短鎖アルケレンジオキシ短鎖アルキル、クロロまたはブロモメチル、2-クロロまたは2-ブロモエチル、2-または3-クロロまたは2-または3-ブロモ-n-プロピル等のハロゲン短鎖アルキルである。

5-12炭素原子のカルボハイドレート残基 $R_4$  は、例えば、アルドースまたはケトース型のペントースまたはヘキソース起源の天然単糖類の残基である。

カルボハイドレート残基 $R_4$  はさらに、前記した意味で2つのヘキソースからの二糖類残基等の天然二糖類であり得る。カルボハイドレート残基 $R_4$  は、また誘導されたモノ、ジまたはオリゴ糖類残基であり得、ここにアルデヒド基および/または1または2個の末端ヒドロキシ基は、カルボキシ基、例えばD-グルコン、D-グルカルまたはD-グルコロン酸残基；これは好ましくは環状ラクトン残基の形状を取る、に酸化される。誘導された単糖または二糖類の残基中のアルデヒドまたはケト基は、ヒドロキシ基、例えばイノシトール、ソルビトールまたはD-マンニトールに還元され得る；また、1またはいくつかのヒドロキシ基は、水素原子に置換され、例えば2-デソキシ-D-リボース、L-ラムノー

スまたはL-フコース等のデソキシ糖、またはアミノ基に置換され、例えば、D-グルコサミンまたはD-ガラクトサミン等の、アミノ糖、となる。

$R_4$  はまた、ステロイド残基またはステリン残基であり得る。もし $R_4$  がステロイド残基であれば、 $R_3$  は水素原子であり、一方 $R_1$  および $R_2$  はその場合、好ましくはヒドロキシ基に対応する。

この場合の対イオンは、好ましくはアンモニウム、ナトリウムまたはカリウムイオンである。

式(8)のアニオン性界面活性剤において、次のパラメータの値が好ましい： $n=1$ 、 $R_1$  はアルキル、例えばn-ドデシル(ラウリル)、n-トリデシル、n-テトラデシル(ミリスチル)、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル(セチル)、n-ヘプタデシルまたはn-オクタデシル(ステアリル)、ヒドロキシアルキル、例えばn-ドデシルヒドロキシ(ヒドロキシラウリル)、n-テトラデシルヒドロキシ(ヒドロキシミリスチル)、n-ヘキサデシルヒドロキシ(ヒドロキシセチル)、またはn-オクタデシルヒドロキシ(ヒドロキシステアリル)、ヒドロキシアル、例えばヒドロキシラウロイル、ヒドロキシミリスチル、ヒドロキシパルミトイルまたはヒドロキシステアロイル、 $R_2$  は水素原子またはヒドロキシ基、 $R_3$  は水素原子または短鎖アルキル、例えばメチル、 $R_4$  は短鎖アルキル、例えばメチルまたはエチル、酸またはアルカリ基、例えばカルボキシおよびアミノ基、

に置換された短鎖アルキル、例えば、2-アミノ-2-カルボキシエチルまたは3-アミノ-3-カルボキシ-n-プロピル等のオメガ-アミノ-オメガ-カルボキシ-短鎖アルキル、2-ヒドロキシエチルまたは2、3-ヒドロキシプロピル、等のヒドロキシ短鎖アルキル、2、3-エチレンジオキシプロピルまたは2、3-(2、2-プロピレン)-ジオキシプロピル等の短鎖アルキレンジオキシ-短鎖アルキル、2-クロロまたは2-ブロモ-エチル基等のハロゲン短鎖アルキル、例えばイノシトール等の5-12炭素原子のカルボハイドレート残基、またはステロール、例えばコレステリンであるステロイド残基、そして $G^+$ はナトリウム、カリウムまたはアンモニウムイオンである。

式(8)のアニオン性界面活性剤は、多くの場合、リソホスファチジルセリンのナトリウムまたはカリウム塩、例えば牛の脳からのリソホスファチジルセリンのナトリウムまたはカリウム塩、合成リソホスファチジルセリンのナトリウムまたはカリウム塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム-1-ミリスティル-または-1-パルミトイル-リソホスファチジルセリン、または、リソホスファチジルグリセロールのナトリウムまたはカリウム塩である。ホスフェート基の水素原子は第2のカチオン、 $G^+$ またはカルシウム、マグネシウム、マンガンイオン等と置換できる。

式(8)のアニオン性界面活性剤は、アルキル鎖、例

えばn-ドデシル(ラウリル)、n-トリデシル、n-テトラデシル(ミリスティル)、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル(セチル)、n-ヘプタデシルまたはn-オクタデシル(ステアリル)、ヒドロキシアルキル鎖、例えばn-ドデシルヒドロキシ(ヒドロキシラウリル)、n-テトラデシルヒドロキシ(ヒドロキシミリスチル)、n-ヘキサデシルヒドロキシ(ヒドロキシセチル)、またはn-オクタデシルヒドロキシ(ヒドロキシステアリル)、ヒドロキシ鎖、例えばヒドロキシラウロイル、ヒドロキシミリスティル、ヒドロキシパルミトイルまたはヒドロキシステアロイルを $R_1$ の位置に、水素原子またはヒドロキシ基を $R_2$ 位に、そして水素原子または短鎖アルキル、例えばメチル基を $R_3$ に、含む。 $G^+$ は好ましくはアンモニウム、ナトリウム、カリウムまたはテトラメチルアンモニウムイオンである。

式(8)のアニオン性界面活性剤は、さらに天然ホスファチジン酸のナトリウム-またはカリウム塩、例えば卵-ホスファチジン酸のナトリウム-またはカリウム塩、天然リソホスファチジン酸、例えば卵-リソホスファチジン酸のナトリウム-またはカリウム塩、合成リソホスファチジン酸、例えば、1-ラウロイル-、1-ミリスティル-、1-パルミトイル-または1-オレオイル-リソホスファチジン酸のナトリウム-またはカリウム塩、等である。

カチオン性界面活性剤の最も重要な類は、アンモニウ

ム塩、四級アンモニウム塩、ヘテロ環塩基の塩、例えばアルキルピリジニウム、イミダゾール、またはイミダゾリニウム塩、アルキルアミドおよびポリアミドの塩、アシル化ジアミンおよびポリアミンの塩、アシル化アルカノールアミンの塩、アルカノールアミンエステルおよびエーテルの塩、等を含む。

カチオン性界面活性剤は、例えば、式(9)に対応する全ての化合物である。



式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素残基である。 $R_2$ は、短鎖アルキル、フェニル-短鎖アルキルまたは水素原子を示す。 $R_3$ および $R_4$ は短鎖アルキル残基に相当する。 $R_2$ と $R_3$ は、窒素原子とともに、脂肪族複素環(これらはまた炭素原子が置換されていてもよい)を表す。 $R_4$ は短鎖アルキル、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、窒素原子とともに芳香族複素環を形成でき、さらに1つの炭素原子が置換され得る。 $G^+$ はアニオンに対応する。

式(9)のカチオン性界面活性剤で、 $R_1$ は脂肪族炭化水素残基を示し、これらはまた、例えばアリーロキシ-短鎖アルコキシ、置換短鎖アルキル、直鎖または分枝鎖アルキルで7-22、そして特に12-20の炭素原子、および1-4の二重結合のもの、またはアルケ

ニルで8-20、または特に12-20、の炭素原子であり、そして特に使用に好ましいのは、直鎖アルキルで12-22の偶数の炭素原子のもの、例えばn-ドデシル、n-テトラデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-エイコシルまたはn-ドコシルである。

8-24、特に12-22の炭素原子および0-5、特に1-3の二重結合を持つアルケニルは、例えば1-オクチニル、1-ノネニル、1-デセニル、1-ウンデセニル、1-ドデセニル、9-シス-ドデセニル(ラウロレイル)、1-トリデセニル、1-テトラデセニル、9-シス-テトラデセニル(ミリストレイル)、1-ペンタデセニル、1-ヘキサデセニル、9-シス-ヘキサデセニル(パルミトレイル)、1-ヘプタデセニル、1-オクタデセニル、6-シス-オクタデセニル(ベトロセリニル)、6-トランス-オクタデセニル(ベトロセラジニル)、9-シス-オクタデセニル(オレイール)、9-トランス-オクタデセニル(エライジニル)、9-シス-12-シス-オクタデカジエニル(リノレイル)、9-シス-11-トランス-13-トランス-オクタデカトリエニル(アルファ-エラオステアリニル)、9-トランス-11-トランス-13-トランス-オクタデカトリエニル(ベータ-エラオステアリニル)、9-シス-12-15-シス-オクタデカトリエニル(リノレニル)、9-、11-、13-、15-オクタデカテトラエニル(パリナリル)、1-ノナデセニル、1-

エイコセニル、9-シス-エイコセニル（ガドレイニル）、5-, 11-, 14-エイコサトリエニルまたは5-, 8-, 11-, 14-エイコサテトラエニル（アラキドニル）である。

好ましいアルケニルは、12-20の炭素原子と1個の二重結合を有する、例えば、9-シス-ドデセニル（ラウロレイル）、9-シス-テトラデセニル（ミリストレイル）、9-シス-ヘキサデセニル（パルミトレイル）、6-シス-オクタデセニル（ペトロセリニル）、6-トランス-オクタデセニル（ペトロセライジニル）、9-シス-オクタデセニル（オレイル）、9-トランス-オクタデセニル（エライジニル）または9-シス-エイコセニル（ガドレイニル）である。

メチルまたはエチルは、式（9）の物質に現れる短鎖アルキル残基  $R_2$ 、 $R_3$  または  $R_4$  の2つの例である。

$R_2$  のフェニル-短鎖アルキル基の例はベンジルまたは2-フェニルエチルである。

窒素原子とともに  $R_2$  および  $R_3$  から形成される脂肪族複素環は、例えば、単環、5または6員のアザー、オキサアザーまたはチアザ環残基、例えばピペリジノ、モルフォリノまたはチアモルフォリニオ基におけるものである。

この複素環の置換基は、窒素上とともにある場合は、炭素原子上の置換基  $R_1$  および  $R_4$  である；これらは、最もしばしば、メチル、エチル、 $n$ -プロピルまたは $n$ -

ブチル型の短鎖アルキルである。

窒素原子とともに  $R_2$  および  $R_3$  から形成され、そして短鎖アルキルによって炭素原子が置換されている複素環は、例えば2-, 3-, または4-メチルピペリジニオ、2-, 3-または4-エチルピペリジニオまたは2-または3-メチルモルフォリニオ型である。

窒素原子とともに  $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  から形成される複素環は、例えば、単環5員または6員のアザー、ジアザー、オキサアザー、またはチアザ環残基、例えばピリジニオ、イミダゾリニオ、オキサゾリニオまたはチアゾリニオまたは、例えば、ベンゾ縮合モノアザビシクロ残基、例えばキノリニオ、またはイソキノリニオ基である。

かかる複素環の置換基は、窒素原子上の残基  $R_1$  とともに短鎖アルキル、例えばメチルまたはエチル、ヒドロキシ-短鎖アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは2-ヒドロキシエチル、オキソ、ヒドロキシ-またはハロゲン、例えばクロロ-またはブromo-化合物であり、これらは炭素が置換されていてもよい。

$R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  から形成され、かつ前記残基によって炭素原子が置換されている、複素環は、例えば、2-または4-短鎖アルキルピリジニオ、例えば2-または4-メチルまたは2-または4-エチルピリジニオ、ジ-短鎖アルキルピリジニオ、例えば、2-, 6-ジメチル-、2-メチル-3-エチル-、2-メチル-4-エ

チル-、2-メチル-5-エチル、または2-メチル-6-エチルピリジニオ、2-, 3-または4-ハロゲン-ピリジニオ、例えば、2-, 3-または4-クロロピリジニオまたは2-, 3-または4-ブromo-ピリジニオ、2-短鎖アルキルイミダゾリニオ、-オキサゾリニオまたは-チアゾリニオ、例えば2-メチル-または2-エチルイミダゾリニオ、-オキサゾリニオまたは-チアゾリニオまたは2-短鎖アルキル-8-ハロゲンキノリニオ、例えば2-メチル-8-クロロキノリニオ基である。

式（9）のカチオン性界面活性剤は好ましくは、 $N$ -ベンジル- $N$ 、 $N$ -ジメチル- $N$ -2-（2-（4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェニルヒドロキシ）-エチルヒドロキシ）-エチルアンモニオクロリド、 $N$ -ベンジル- $N$ 、 $N$ -ジメチル- $N$ -2-（2-（3（メチル-4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェニルヒドロキシ）-エチルヒドロキシ）-エチルアンモニオクロリド（メチルベンゼトニウムクロリド）、 $n$ -ドデシルトリメチルアンモニオクロリドまたは-ブromid、トリメチル- $n$ -テトラデシルアンモニオクロリドまたはブromid、 $n$ -ヘキサデシルトリメチルアンモニオクロリドまたは-ブromid（セチルトリメチル-アンモニウムクロリドまたは-ブromid）、トリメチル- $n$ -オクタデシルアンモニオクロリドまたは-ブromid、エチル- $n$ -ドデシルジメチルアンモニオクロリ

ドまたは-ブromid、エチルジメチル- $n$ -テトラデシルアンモニオクロリドまたは-ブromid、エチル- $n$ -ヘキサデシルジメチルアンモニオクロリドまたは-ブromid、エチルジメチル- $n$ -オクタデシルアンモニオクロリドまたは-ブromid、 $n$ -アルキル-ベンジル-ジメチル-アンモニオクロリドまたは-ブromid（ベンザルコニウムクロリドまたは-ブromid）、例えばベンジル- $n$ -ドデシルジメチルアンモニオクロリドまたはブromid、ベンジルジメチル- $n$ -テトラデシルアンモニオクロリドまたは-ブromid、ベンジル- $n$ -ヘキサデシルジメチル-アンモニオクロリドまたは-ブromidまたはベンジルジメチル- $n$ -オクタデシルアンモニオクロリドまたは-ブromid、 $N$ -（ $n$ -デシル）-ピリジニオクロリドまたは-ブromid、 $N$ -（ $n$ -ドデシル）-ピリジニオクロリドまたは-ブromid、 $N$ -（ $n$ -テトラデシル）-ピリジニオクロリド、または-ブromid、 $N$ -（ $n$ -ヘキサデシル）-ピリジニオクロリドまたは-ブromid（セチルピリジニウムクロリド）または $N$ -（ $n$ -オクタデシル）-ピリジニオクロリドまたは-ブromidである。これらまたは他の末端活性物質の混合物も適当である。

以下の物質は生物学的目的に特に有用である： $N$ 、 $N$ -ビス（3-D-グルコン-アミドプロピル）コールアミド（B i g C H A P）、ビス（2-エチルヘキシル）ナトリウム-スルフォスクシネート、セチル-トリメチ

ルーアンモニウムブロミド、3-((コールアミドプロビル)-ジメチルアンモニオ)-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルフォネート(CHAPS)、3-((コールアミドプロビル)-ジメチルアンモニオ)-1-プロパンスルフォネート(CHAPS)、コール酸ナトリウム塩、デカオキシエチレン-ドデシル-エーテル(ゲナポール(Genapol) C-100)、デカエチレン-イソトリデシル-エーテル(ゲナポール X-100)、デカノイル-N-メチル-グルカミド(MEGA-10)、デシル-グルコシド、デシル-マルトシド、3-((デシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント(Zwittergent 3-10)、デオキシ-bigCHAP、デオキシコレート、ナトリウム塩、デイジトニン、3-((ドデシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-12)、ドデシル-ジメチル-アミン-オキシド(エンピゲン(EMPIGEN))、ドデシル-マルトシド、ドデシルスルフェート、グリコ-コレート、ナトリウム塩、グリコ-デオキシコレート、ナトリウム塩、ヘプタエチレン-グリコ-ル-オクチル-フェニル-エーテル(トリトン(Triton) X-114)、ヘプチル-グルコシド、ヘプチル-チオグルコシド、3-((ヘキサデシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-14)、ヘキシル-グルコシド、ドデシル-ジメチル-アミン

ン-イソトリデシル-エーテル(ゲナポール(Genapol) X150)、ポリエチレン-ポリプロピレン-グリコ-ル(プルロニック(Pluronic) P-127)、ポリオキシエチレン-ソルビタン-モノラウレート(ツイーン(Tween) 20)、ポリオキシエチレン-ソルビタン-モノオレエート(ツイーン(Tween) 80)、タウロデオキシコレートナトリウム塩、タウロコレート-ナトリウム塩、3-((テトラデシル-ジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-14)、等。

薬理学的目的に特に適当なものは：

セチルトリメチル-アンモニウム-塩(例えば、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、トリメチルヘキサデシルアミンプロモ-塩)、セチルスルフェート塩(例えば、ナトリウム塩、ラネット(Lanette) E)、コール酸塩(例えば、ナトリウム-、およびアンモニウム-型)デカオキシエチレン-ドデシル-エーテル(ゲナポール(Genapol) C-100)、デオキシコール酸塩、ドデシルジメチル-アミン-オキシド(ゲナミノクス(Genaminox) KC, EMPEGEN)、N-ドデシル-N, N-ジメチルグリシン(Empigen BB)、3-((ヘキサデシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-14)、脂肪酸塩および脂肪族アルコール、グリコ-デオキシコール酸塩、ラウリルスル

-オキシド(ゲナミノクス(Genaminox) KC)、N-ドデシル-N, N-ジメチルグリシン(エンピゲン(Empigen) BB)、N-デシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-10)、N-ドデシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-12)、N-ヘキサデシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-16)、N-テトラデシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-14)、N-オクチルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-08)、ノナエチレン-グリコ-ル-モノドデシル-エーテル(セシット(THESIT))、ノナエチレン-グリコ-ル-オクチル-フェニル-エーテル(トリトン(Triton) X-100)、ノナエチレン-グリコ-ル-オクチル-フェニル-エーテル(NP-40、Nonidet P-40)、ノナエチレン-ドデシル-エーテル、ノナノイル-N-メチル-グルカミド(MEGA-9)、ノナオキシエチレン-ドデシル-エーテル(ルブロール(Lubrol) PX, Thesit)、ノニル-グルコシド、オクタエチレン-グリコ-ル-イソトリデシル-エーテル(ゲナポール(Genapol) X-080)、オクタエチレン-ドデシル-エーテル、オクタノニル-N-メチル-グルカミド(MEGA-8)、3-((オクチルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-18、オクチル-グルコシド、オクチル-チオグルコシド、エンタデカエチレ

エート塩(ナトリウムドデシルスルフェート、デュボノールC, SDS, テキサボン K12)、N-ヘキサデシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-16)、ノナエチレン-グリコ-ル-オクチル-フェニル-エーテル(NP-40、ノニデットP-40)、ノナエチレン-ドデシル-エーテル、オクタエチレン-グリコ-ル-イソトリデシル-エーテル(ゲナポール X-080)、オクタエチレン-ドデシル-エーテル、ポリエチレングリコ-ル-20-ソルビタン-モノラウレート(ツイーン20)、ポリエチレングリコ-ル-20-ソルビタン-モノステアレート(ツイーン60)、ポリエチレングリコ-ル-20-ソルビタン-モノオレエート(ツイーン80)、ポリヒドロキシエチレンセチルステアリルエーテル(セトマクロゴ、クレモフォア O、エウムルギン、C1000)、ポリヒドロキシエチレン-4-ラウリルエーテル(Brij 30)、ポリヒドロキシエチレン-23-ラウリルエーテル(Brij 35)、ポリヒドロキシエチレン-8-ステアレート(Myrj 45、クレモフォア AP)、ポリヒドロキシエチレン-40-ステアレート(Myrj 52)、ポリヒドロキシエチレン-100-ステアレート(Myrj 59)、ポリエトキシ化カストールオイル 40(クレモフォア EL)、ポリエトキシ化水素化カストールオイル(クレモフォア RH 40、クレモフォア RH 60)、ポリエトキシ化植物油(レブラフィルス)、



ソルピタン-モノラウレート（アルラセル 20、スバシ 20）、タウロデオキシコール酸塩、タウロコール酸塩ポリエチレングリコール-20-ソルピタンバルミテート（ツイーン 40）、Myrj 49およびリシノールのポリエチレングリコール誘導体、等である。

#### 作用物質（Agents）

本発明で記述したトランスフェルソームは多くの異なる薬剤への適用に適し、特に例えば治療目的に適する。本発明の処方には以下のものを含む：

- （1）少なくとも1つの副腎皮質安定剤、特にメチラボシ；
- （2）少なくとも1つの担体物質、添加剤または薬剤、それはベータアドレノリチックス（ベータ遮断薬）の類に属する、非常にしばしばアセトボール、アルブレノロール、ビソプロロールフマレート、ブプラノロール、カラゾロール、セリプロロール、メビンドルスルフェート、メチプラノロール、メトプロロタルタート、ナドロール、オキシブレノロール、ビンドロロール、ソタロール、テルタトロロール、チモロヒドロゲンマレエートおよびトリプロロール、特に好ましくは、アテノロールまたはプロプラノロール；
- （3）少なくとも1つのアンドロゲンまたはアンチアンドロゲンに属する担体物質、添加物または薬剤、特にドロスタノロンプロピオネート、メステロロン、テストステロンウンデカノエート、テストラクトン、ヨヒンビン、

ナゾン、ニフルミン酸、ペンタゾジン、ベチジン、フェナソビリジン、フェニルブタゾン-誘導体（3，5ビラゾリジン ジオン等）、フェラゾン、ピロキシカム、プロボキシフェン、プロピフェナゾン、ビラゾール-およびフェナゾン-誘導体（アミノフェナゾン、メタミゾール、モノフェニルブタゾン、オキシフェネブタゾン、フェニルブタゾンまたはフェナゾン-サリジレート）、サリチル酸誘導体、スルファサラジン、チリジン；アセチルサリチル酸、エチルモルヒネ、アルクロフェナック、アルファブロジン、アミノフェナゾン、アニレリジン、アザプロバゾン、ペンフォチアミン、ベノリレート、ベンジダミン、セトベミドン、クロロフェネシンカルバメート、クロロテノキサジン、コデイン、デキシトロモラミド、デキシトロ-プロボキシフェン、エトヘブタジン、フェンタニル、フェニルアミドール、フルスルチアミン、フルビルチンマレエート、グラフェニン、ヒドロモルフォン、ラクチルフェネチジン、レボルファノール、メフェンアミック酸、メブタゾノール、メタドン、モフェブタゾン、ナルブフィン、ノラミドピリニウム-メタンサルフォン酸ナトリウム塩、ネフォパム、ノルメタドン、オキシコドン、バラセタモール、ペンタゾシン、ベチジン、フェナセチン、フェナゾシン、フェノペリジン、フォルコジン、ビペリロン、ピリトラミド、プロカイン、プロピフェナゾン、サリチルアミド、テバコン、チエモニウム-オダイド、トラマドン；

またはクロロアミジノンアセテート、シプロテロンアセテート、エチニルエストラジオールまたはフルタミド；

（4）少なくとも1つの反寄生生物活動を有する担体物質、添加剤または薬剤、しばしばファンキノン、ベンジオペンゾエート、ペフェニウム-ヒドロキシーナフロエート、クロタミトン、ジエチルカルバマジン、レバミゾール、リンダン、マラチオン、メスルフェン（2，7-ジメチルアントレン）、メトロニダゾール、またはテトラミゾール；

（5）少なくとも1つの代謝薬剤、特にクロステボルアセテート、シアノコバラミン、葉酸、メスタノロン、メタンジエノン、メテノロン、ナンドロロン、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロン-ヘキシロキシフェニルプロピオネート、ナンドロロン-フェニル-プロピオネート、ノレタンドロロン、オキサボロンシビオネート、ビリドキシンまたはスタノゾロール；

（6）少なくとも1つの全身麻酔または無痛法を誘発しうる薬剤、例えばクロロブタノール、ケタミン、オキセタカイン、プロバニジドおよびチアミラール、アミノフェノール-誘導体、アミノフェナゾール-誘導体、アントラニリン酸-およびアリールプロピオン酸誘導体、アザプロバゾン、ブマジゾン、クロロキナーおよびコデイン-誘導体、ジクロフェナック、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メタドン-物質、モラゾン、モルヒネおよびその誘導体、ニフェ

（7）少なくとも1つの興奮剤の類の物質、例えばアミノフェナゾール、ベメグリド、カフェイン、ドキサプラム、エフェドリン、プロリントアン、またはニアラミドおよびトラニルシプロミン；しかしまたビタミン、コラの種子からの植物抽出物、ショウノウ、メントール；

（8）少なくとも1つの抗アレルギー剤の類からの物質：例えばグロブリン族からの薬剤、コルチコイドまたは抗ヒスタミン剤（例えばベクロメタゾン-、ベタメタゾン-、コルチゾン-、デキサメタゾン-誘導体、等）またバミピンアセテート、ブクリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロモグリシン酸、シプロヘブタジン、ジフルコロロンバレレート、ジメトチアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルビラリン、エフェドリン、フルオシノラン、ヒスタピロジン、イソチベンダイル、メタジラジン、オキソメマジン、パラメタゾン、プレドニリデン、テオフィリン、トルプロバミントリタアリン、等が使用される；これらの類で好ましい薬剤は、免疫活性物質の生産を妨害（刺激または抑制）する能力に特徴がある物質である、例えばインターロイキン、インターフェロン、リュウコトリエン、プロスタグランジン、等である。その他の中で、ある種の脂質およびリポイド、例えばホスファチジルコリンおよびジアシルグリセロール、または脂肪酸およびそのエステルで、いくつかの好ましくは3-6，よりしばしば3または4，二重結合、好ましくはn-3型、を含む類のものが、この目的に使用される；

後者はまたヒドロオキシゲネート化、分枝化または(部分的に)環構造に誘導されうる。

(9) 少なくとも1つの抗不整脈活性を有する物質、例えば多くの強心剤およびベータ遮断剤、アジマリン、ブブラノロール、キニジン、ジゴキシン誘導体、ジルチアゼム、ジソピラミデジヒドロゲンスルフェート、エリスロマイシン、ジソピラミド、ガロバミル、イプラトロピウムブロミド、ラナトシド、リドカイン、ロルカイニド、オルシブレナリンスルフェート、プロカインアミド、プロパフェノン、スバルテインスルフェート、ベラバミル、トリプロロール、である。

(10) 抗動脈硬化剤、例えばクロフィブレート。

(11) 少なくとも1つの抗喘息剤および/または気管支痙攣剤に属する物質、例えばアミオグロン、カルブテロール、フェノテロール、オルシブレナリン、ソタロール、またはテオフィリン誘導体、またコルチコイド

(例えばベクロメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニソロン)、しばしばプリンとともに；

(12) 少なくとも1つの抗生物質の類の物質、例えばアクチノマイシン、アラメチシン、アレキシジン、6-アミノペニシラン酸、モキシシリン、アンフォテリシン、アンビシリン、アニソマイシン、アンチアモエビン、アンチマイシン、アフィジコリン、アジダムフェニコール、アジドシリン、バシトラシン、ベクロメタゾン、ベンザシン、ベンジルペニシリン、ブレオマイシン、ブレオマ

ビン、ヘルボリン酸、ヘモリシン、ヘタシリン、カスガマイシン、カナマイシン(A)、ラサロシド、リンコマイシン、マグネシジン、メルファラン、メタサイクリン、メチシリン、メビノリン、ミカマイシン、ミスラマイシン、ミスラマイシン A、ミスラマイシン複合体、ミトマイシン、ミノサイクリン、マイコフェノリン酸、ミクソチアゾール、ナタマイシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネオマイシンスルフェート、5-ニトロ-2-フルアルデハイデセミカルバゾン、ノボピオシン、ナイスタチン、オレアンドマイシン、オレアンドマイシンホスフェート、オキサシヒン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペシロシン、フェネチシリン、フェノキシメチルペニシリン、フェニルアミノサリチレート、フレオマイシン、ビバムピシリン、ポリマイキシン B、プロピシリン、プロマイシン、プロマイシンアミノヌクレオシド、プロマイシンアミノヌクレオシド 5'-モノホスフェート、ビリジノールカルバメート、ロリテトラサイクリン、リファムピシン、リファマイシン B、リファマイシン S V、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトマイシン、ストレプトマイシンスルフェート、スルファベンザミド、スルファジメトキシ、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テトラサイクリン、チアムフェニコール、トブラマイシン、トロレアンドマイシン、ツニカマイシン、ツニカマイシン A1-同族体、ツニカマイシン A2-

イシンスルフェート、カルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7、カブレオマイシン、カルベニシリン、セファセトリル、セファクロール、セファマンドールナフエート、セファゾリン、セファレキシシ、エファログリシン、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファゾリン、セフォペラゾン、セフトリアキソン、セフロキシシ、セファレキシシ、セファログリシン、セファロチン、セファピリン、セルレニン、クロロアンフェニコール、クロロテトラサイクリン、クロロアンフェニコールジアセテート、シクラシリン、クリンダマイシン、クロロマジノンアセテート、クロロフェニルアミン、クロモマイシン A 3、シンナリジン、シプロフロキサシン、クロトリマゾール、クロキサシリン、コリスチンメタンスルフォネート、シクロセリン、デアセチルアニソマイシン、デメクロサイクリン、4, 4'-ジアミノジフェニルスルホン、ジアベリジン、ジクロキサシリン、ジヒドロストレプトマイシン、ジビリダモール、ドキシソルビン、ドキシサイクリン、エピシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンストレート、エリスロマイシンスルスクシネート、エリスロマイシンスデアレート、エタンプトール、フルクロキサシリン、フルオシノロンアセトニド、5-フルオロサイトシン、フィリピン、フォルマイシン、フマルアミドマイシン、フラルタドン、フシジン酸、ゲネチシン、ゲンタマイシン、ゲンタマイシンスルフェート、グリオトキシシ、グファマイシジン、グリセオフル

同族体、バリノマイシン、バンコマイシン、ビネオマイシン A 1、バージニアマイシン M 1、ピオマイシン、タシロスタシン；

(13) 少なくとも1つの抗うつ病性または抗精神病性を有する物質、例えば種々のモノアミンオキシダーゼ抑制剤、トリ-およびテトラ環状抗うつ病剤、等。

非常にしばしば使用されるこの類の薬剤は、アルブラゾラム、アミトリプチリン、クロロプロマジン、クロミプラミン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドスレピン、ドキシセピン、フルボキサミンヒドロゲンマレエート、イミプラミン、イソカルボキサジド、ロフェプラミン、マプロチリン、メリトラセン、ミアンセリン、ニアラミド、ノキシプチリン、ノミフェンシン、ノルトリプチリン、オビプラモール、オキシベルチン、オキシトリプタン、フェネルジン、プロトリプチリン、スルビリド、トラニルサイプロミン、トロサドン、トリプトファン、ビトキサジン、等。

(14) 少なくとも1つの抗糖尿病剤、例えばアセトヘキサミド、ブフォルミン、カルブタミド、クロロプロバミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド、グリミジン、メトフォルミン、フェンフォルミン、トラザミド、トルブタミド；

(15) 少なくとも1つの解毒剤として働く物質、例えば、重金属毒、殺昆虫剤の毒に対して、麻薬、血液毒等に対して。

いくつかの例は異なるキレート剤、アミフェナゾール、オピドキシムクロリド、D-ペニシリン、チオプロミン、等、；

(16) 少なくとも1つの抗おう吐剤の類からの物質：いくつかの適当な薬剤は、アリザブライド、ベンズクインアミド、ペータヒスチジン誘導体、シクリジン、ジフェニドール、ジメンヒロリネート、ハロペリドール、メクロジン、メトクロプラミド、メトピマジン、オキシペンジル、ベルフェナジン、ピバマジン、ピブリンヒドリネート、プロクロロペラジン、プロマジン、スコボラミン、スルピリド、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トリフルプロマジン、トリメトベンザミド、等、これらはしばしばビタミンおよび／または抗アレルギー剤とともに使用される；

(17) 少なくとも1つの抗てんかん作用を有する物質、例えばバルベキサクロン、バルビツレート、ペクラミド、カルバマゼピン、クロロアルハイドレート、クロナゼパム、ジアゼパム、エトスクシミド、エチルフェナセミド、ロラゼパム、メフェニトイン、メスクシミド、オキサゾリジン、フェナグリコドール、フェンスクシミド、フェニトイン、プリミドン、スクシンイミド誘導体、スルチアム、トリメタジオン、ヤルプロイニン酸、等；添加剤は通常催眠薬および鎮静剤の類から選択される；特によく使用されるこの種の薬剤は、カルバマゼピンである。

(18) 少なくとも1つの抗線維素溶解活性を有する物

質、例えばアミノカプロニン酸またはトラネキサミン酸。  
ド、エコチオベートイオダイド、等、はまたこの目的に有用である；

(21) 少なくとも1つの、ヒスタミン（抗ヒスタミン）の濃度または効果を変化、多くの場合減少させる、ことができる物質。好ましいのは低アレルギー性担体または低アレルギー性末端活性物質n-3（オメガ-3）、より少なくn-6（オメガ-6）、そして主にいくつかのしばしば3-6二重結合；かかる物質は時により、ヒドロキシ、より希にメチルまたはオキソサイド基とともに、またはエポキシ配列中で、採用される；この類のさらなる適当な薬剤は、他の物質の中で、エチレンジアミン、アリメマジン、アンタゾリン、パミピン、プロモエジン、プロモフェニルアミン、ブクリジン、カルピノキサミン、クロロサイクリジン、クロロピラミン、クロロフェナニン、クロロフェノキサミン、シメチジン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、コラミン（例えばジフェンヒドラミン）、シクリジン、デクスプロムフェニルアミン、デスクロロフェニルアミン、ジフェニドール、ジメチンデン、ジメトリアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ジクシラジン、ドキシルアミン、ヒスタピロジン、イソチペンジル、メブヒドロリン、メクロジン、メドリルアミン、メビルアミン、メチジラジン、フェニルアミン、ビペラセタジン、ピブリンヒドリネート、ピルルアミン（メビルアミン）、プロメタジン、プロピルアミン、ピロブタニン、テナリ

質、例えばアミノカプロニン酸またはトラネキサミン酸。  
(19) 少なくとも1つの抗痙攣剤、例えばペクラミド、カルバマゼピン、クロメチアゾール、クロナゼパム、メチルフェノバルビタール、フェノバルビタールまたはスルチアム；

(20) 少なくとも1つのコリン濃度を、例えば抗コリン性作用を有することにより、修正する物質。以下の物質が使用しうる。コリン性剤として；オベノニウムクロリド、カルバコール、セルレジド、デキシバンテノールおよびスチグミン誘導体（例えばジスチグミンブロミド、ネオスチグミンメチルスルフェート、ビリドスチグミンブロミド）；しばしば抗コリン性剤として使用されるのは特にアトロピン、アトロピンメトニトレート、ペナクチジン、ベンジロニウムブロミド、ペボニウムメチルスルフェート、クロロベンゾキサミン、シクロニウムブロミド、クリジニウムブロミド、ジシクロベリン、ジフェマニルメチルスルフェート、フェンピベリニウムブロミド、グリコピロニウムブロミド、イソプロバミドイオダイド、メベンゾレートブロミド、オクタトロピンメチルブロミド、オキシフェンシクリミン、オキシフェノニウムブロミド、ペンタピペリド、ビベンゾレートブロミド、ビペリドレート、プリジノール、プロバニジド、トリジヘキセチルイオダイドおよびトロスピウムクロリド；コリンステラーゼ抑制剤、例えばアンベノニウムクロリド；デメカリウムブロミ

ジン、トルプロブアミン、トリレニルアミン、トリプロリジン、等；

(22) 少なくとも1つの抗高血圧剤の類に属する物質、例えば多くのアルファ受容体作用薬、アルドステロン拮抗剤、アンギオテンシン転換酵素遮断剤、抗シンファチコトニクス、ベーター遮断剤、カルシウム拮抗剤、利尿薬、バソジレーター、等；この目的に適当な薬剤は例えばアルフェノロール、アテノロール、ベンドロフルメチアジド、ペラニジン、プチジド、クロロタリドン、クロニジン、シクレタニン、シクロベンチアジド、デブリソキン、ジンゾキシド、ジヒドロララジン、ジヒドロエルゴタミンメタンスルフォネート、ドキサジンメシレート、グアネチジン、グアノクロール、グアノキサシン、ヘキサメトニウムクロリド、ヒドララジン、ラベタロール、メカニルアニン、メチルドーバ、バルギリン、フェノキシベンズアミン、ブラゾシン、キネタゾン、スピロノルアセトン、ベスシンアミン、レセルビン、トリクロメチアジドまたはピンカミン；

(23) 少なくとも1つの生物活性の抑制剤、例えばアクチノマイシン C1、アルファアマニチン、アムピシリン、アフィジコリン、アプロチニン、カルミダゾリウム（R24571）、カルバイン抑制剤 I、カルバイン抑制剤 II、カスチノスベルミン、クロロアムフェニコール、コルセミド、コルジセピン、シスタチン、2, 3-デヒドロ-2-デスオキシ-n-アセチル

ーニウラミン酸、1-デスオキシマンノジリマイシン  
ーヒドロクロリド、1-デスオキシノジリマイシン、ジ  
アシルグリセロールキナーゼ抑制剤、P 1, P 5-ジ  
(アデノシン-5'-)ーベンタホスフェート、エベラ  
クトン A、エベレクトン B、エリスロマイシン、エ  
チジウムブロミド、N-ヒドロキシウレア、ハイグロマ  
イシン B、カナマイシンスルフェート、アルファ2-  
マクログロブリン、N-メチル-1-デスオキシノジリ  
マイシン、ミトマイシン C、ミクソチアゾール、ノボ  
ピオシン、ファロイジン、フェニルメチルスルフォニ  
ルフルオリド、プロマイシン-ジヒドロクロリド、リフ  
ァンピシリン、スタウロスポリン、ストレプトマイシ  
ンスルフェート、ストレプトソトシン、G-ストロファン  
チン、スワインソニン、テトラサイクリン-ヒドロクロ  
リド、トリフルオペラジン-ジヒドロクロリド、ツニカ  
マイシン、等；有用なプロテイナーゼ抑制剤は、例えば、  
(4-アミジノフェニル)ーメタンスルフォニルフル  
オリド (A P M S F)、アンチバイニン-ジヒドロクロ  
リド、アンチトロンビン I I I、アルファ-1-アンチ  
トリプシン、アプロチニン、ベスタチン、カルバイン  
ー抑制剤 I、カルバイン-抑制剤 I I、L-1-クロ  
ロ-3-(4-トシルアミド)ー7-アミノ-2-ヘブ  
タノン-ヒドロクロリド (T L C K)、L-1-クロ  
ロ-3-(4-トシルアミド)ー4-フェニル-2-ブタ  
ノン (T P C K)、キモスタチン、シスタチン、3、4

ファノゾール、ブクロサミド、キノリン-スルフェート  
クロロミダゾール、クロロフェネシン、クロロキナル  
ドール、クロダントイン、クロキシキン、シクロピロ  
キサミン、デカリニウムクロリド、ジマゾール、フェ  
ンチクロール、フルシトシン、グリセオフルビン、ケト  
コナゾール、ミコナゾール、ナタマイシン、スルペンチ  
ン、チオコナゾール、トルナフチート、等；特にしばしば、  
アムフォテリシン、クロトリマゾールまたはニスタチン  
はこの目的によく使用される；

(27) 少なくとも1つの筋無力症の類からの物質、例  
えばピリドスチグミン-ブロミド；

(28) 少なくとも1つのパーキンソン氏病に対する活  
性がある物質、例えばアマンタジン、ペンセラジド、ペ  
ンザトロピン、ピペリデン、シクリミン、レボドーパ、  
メチクセン、オルフェナドリン、フェングルタルイミ  
ド、ブリジノール、プロシクリジン、プロフェンアミン  
またはトリヘキシフェニジル；

(29) 少なくとも1つの抗炎症活性を持つ物質、例  
えばアエスシン、アセチルサリチル酸、アルクロフェ  
ナック、アミノフェナゾン、アザプロパゾン、ベンジ  
ドアミン、ブマジゾン、クロロテノキサジン、ジクロ  
フェナック、フルフェンアミニン酸、グラフェニン、  
イブプロフェン、インドメタシン、ケブゾン、メフ  
ェナム酸、メチアジン酸、メサラジン、モフェブタ  
ゾン、ナプロキセン、ニフルミン酸、塩、例えばナ  
トリウム塩、ノラミドピリ

ージクロロリソクマリニン、E 64、セラスタチナール、  
ヒルジン、カリクレイン-抑制剤 (アプロチニン) L-  
リュウシンチオール、リュウペプチン、ペプスタチン、  
フェニルメチルスルフォニルフルオリド (P M S F)、  
ホスフォルアミド、T L C K (トシル-リジン-クロ  
ロメチル-ケトン)、T P C K (トシル-フェニルアラ  
ニン-クロロメチル-ケトン)、トリプシン-抑制剤、  
等；

(24) 少なくとも1つの抗低血圧剤として働く物質；  
非常にしばしば関連する薬剤は、興奮剤、心臓病薬  
またはホルチコイドの類からである。この目的に適  
当な薬剤は、例えば、アンギオテンシン-アミド、カル  
ダミノール、ドブタミン、ドーパミン、エチフェル  
ミン、エチレフリン、ゲベフリン、ヘプタミノール、  
ミドドリン、オキセドリン、等、特にノルフェネ  
フリン；

(25) 少なくとも1つの抗凝結剤の類からの物質。  
他の物質の中から、いくつかのクマリン誘導体はこ  
の目的に適当であり、またヘパリンおよびヘパ  
リノイド、ヒルジンおよび関連物質、デルマタン  
スルフェート等；最もしばしば使用されるこの  
類の薬剤は、アセノクマリン、アニシンジオン、  
ジフェナジオン、エチルビスクマセテート、ヘ  
パリン、ヒルジン、フェンブロクモン、またワ  
ルファリン；

(26) 少なくとも1つの抗真菌剤の類からの物質；  
かかる薬剤の適当な例は以下を含む；アムフォ  
テリシン、ペ

ニウム-メタンスルフォネート、オルゴテイン、  
オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、プロ  
ピフェナゾン、ピリドキシン、トルメチン、等；  
非常に適当なのは、例えば、イブプロフェン；  
抗炎症剤として一般に使用されるいくつかの薬  
剤はまた、抗ヒスタミン性または無痛作用を示  
しそしてホルチコイド、血管作用剤、眼病薬  
または耳科薬剤の類に属する；

(30) 少なくとも1つの解熱剤である物質、例  
えばアセチルサリチル酸、アルクロフェナック、  
アミノフェナゾン、ベンジダミン、ブマジゾン、  
キニン、クロリンエテンオキサジン、ラクチル  
フェネチジン、メブプロ、パラセタモール、  
フェナセチン、プロピフェナゾンまたはサリ  
チルアミド；

(31) 少なくとも1つの抗リウマチ活性を持つ  
物質、例えばアセチルサリチル酸、ベノリレ  
ート、クロロキン、ジクロフェナック、フェ  
ノプロフェン、フルフェンアミニン酸、イブ  
プロフェン、ケブゾン、ラクチルフェネチ  
ジン、メフェナミン酸、モフェブタゾン、ナ  
プロキセン、ソジウムアウロチオマレート、  
ニフェナゾン、ニフルミニン酸、D-ベニ  
ルアミンおよびサリチルアミド。末端活性  
物質、担体および/または薬剤で低アレルギー  
活性を持つもの、例えば無痛覚症薬、ホルチ  
コイドおよびグルココルチコイド、酵素ま  
たはビタミン、等は、この目的に好ましい、  
また抗炎症剤、例えばキニナーゼ、ニコチ  
ン酸-、ノニリン酸-、またはサリチル酸-  
誘導体、メ

プロバメート、等；

(32) 少なくとも1つの抗敗血症薬例えばアクリフラビニウムクロリド、セタルコニウムクロリド、セチルビリジニウムクロリド、クロロヘキシジン、クロロキナルドール、デカリニウムクロリド、ドミフェンブロミド、エタクリジン、ヘキセチジン、メルプロミン、ニトロフラール、オキシキノール、ファンキノン、フェナゾビリジンまたはフェニルマーキュリボレート、また脂肪酸で奇数の炭素原子を持つもの；

(33) 少なくとも1つの呼吸興奮剤または呼吸刺激剤、例えばアミフェナゾール、アスコルビン酸、カフェイン、クロプロバミド、クロテスアミド、エタミバン、エフェドリン、フォミノベン、ニセタミド；またはアミノフェナゾールおよびドキサブラム、等；

(34) 少なくとも1つの気管支病薬、例えばバミフィリン、ベクロメタソン、デキサメタソン（例えばデキサメタソン-21-イソニコチネート中）、ジプロフィリン、エフィネドリン（例えばエフィネドリンヒドロゲンタータレート中）、フェノテロール、ヘキサブレンナリン、イプラトロピウムブロミド、イソエタリン、イソブレンナリン、オルシブレンナリン、プロトシロール、プロキシフィリン、レプロテロール、サルブタモール、テルブタリン、テトロキノール、テオフィリン、等；そして生物からの抽出物、例えばアニス、ユーカリ、タイム、等から；

ジラゼップ、ジビリダモール、エタフェノン、フェンジリン、ヘキサベンジン、イモラミン、リドフラジン、ニフェジピン、オキシフェドリン、ペンタエリスリチルテトラナイトレート、ベルヘキシリン、プレニルアミン、プロバチルナイトレート、ラセフェミン、トルルナイトレート、ベラバミル、ビスナジン、等；

(38) 少なくとも1つの細胞鎮静剤、例えば、アルキル化剤、抗生物質、白金化合物、ホルモンおよびこれらの抑制剤、インターフェロン、等；非常にしばしば使用されるこの種の物質は：アクラルピシン、アザチオプリン、プレオマイシン、ブスルファン、カルシウムフォルネート、カルボプラチナム、カルムスチン、クロロアムブシル、シスプラチウム、シクロフォスファミド、シトアラビン、ダウノルピシン、エビルピシン、フルオロウラシル、フォスフェストロール、ヒドロキシカルバミド、イフォスファミド、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトマイシンC、ミトボドジド、ミトラマイシン、ニムスチン、ビボプロマン、ブレドニムスチン、プロカルバジン、テストラクトン、テオスルフェン、チオテパ、チオグアニン、トリアジクオン、トロフォスファミド、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチン、ゾルピシン、等；

(39) 腸敗血症剤、例えばプロキシキノリン、クリオキノール、ジオドヒドロキシキノリン、ハルキノール、等；

(35) 1つの強心剤、特にアミノフィリン、ペンフロジルヘミスクシネート、エトフィリン、ヘプタミノール、プロテオプロミンまたはプロキシフィリン；

(36) 少なくとも1つの化学療法薬剤の類からの物質、例えば、アセジアルスフォン、アクリフラビニウムクロリド、アムバゾン、ダブゾン、ジプロムプロバミジン、フラゾリドン、ヒドロキシメチニトロフランドイン、イドクスリジン、マフェニドおよびスルファテオルアミド、メバクリン、メトロニダゾール、ナリジキシニン酸、ニフラテル、ニフロキサジド、ニフアラジン、ニフルチモクス、ニノラゾール、ニトロフランドイン、オキソリン酸、ペンタミジン、フェナゾビリジン、フタリルスルフェートヒアゾール、ピリメタミン、サラゾスルファビリジン、スルファカルバミド、スルファセトアミド、スルファクロロビリダジン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシニン、スルファエチドール、スルファフラゾール、スルファグアニジン、スルファグアノール、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、およびコトリモキサゾール、スルファメトキシジアジン、スルファメトキシビリダジン、スルファモキサゾール、スルファニルアミド、スルファフェリン、スルファフェナゾール、スルファテヒアゾール、スルフィソミジン、チニダゾール、トリメトプリム、等；

(37) 少なくとも1つの心臓拡張症剤の類の物質、例えばバミフィリン、ベンジオダロン、カルボクロムス、

(40) 少なくとも1つの利尿剤、例えばアセタゾラミド、アミノフィリン、ベンドロフルメチアジド、ブメタニド、ブチジド、クロロアザニル、クロロメロドリン、クロロチアジド、クロロタリドン、クロバミド、クロレキソロン、シクロベンチアジド、シクロチアジド、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メフルシド、メタゾルアミド、パラフルチジド、ポリチアジド、キネタゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、トリクロロメチアジド、キシバミド、等；

(41) 少なくとも1つのガングリオン遮断剤、例えばガラミントリエチオグアイド、ヘキサメトニウムクロリド、メカミルアミン、等；

(42) 少なくとも1つの関節炎の治療薬の物質、好ましくは無痛法または例えばアロプリノール、ペンズプロマロン、コルキシン、ベンジオダロン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、テノキシカム、等；多くの場合、アロプリノール；

(43) 少なくとも1つのグルココルチコイド、例えばベクロメタソン、ベタメタソン、クロロルトロン、クロブレドノール、コルチゾン、デキサメタソン（例えば、デキサメタソネフォスフェートとして）、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタソン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルトロン（例えば、フルオコルトロンカプロネートまたはフル

オコルトロントリメチルアセテートとして)、フルオロメトロン、フルブレドニデンアセテート、ヒドロコルチゾン(またヒドロコルチゾン-21-アセテート、ヒドロコルチゾン-21-ホスフェート、等として)、パラメタゾン、ブレドニゾン(例えばメチルブレドニゾン、ブレドニゾン-21-ホスフェート、ブレドニゾン-21-スルフォペンソエート、等)、ブレドニゾン、ブレドニリデン、ブレグネノロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、等;

(44) 少なくとも1つの推定のアンチフルー作用を有する薬剤、例えばモロキシジン;

(45) 少なくとも1つの止血剤、例えばアドレナロン、アスコルビン酸、ブタノール、カルバゾクローム、エタムシレート、プロタミン、サマトスタチン等; 甲状腺ホルモンおよびビタミンもこの目的に使用しうる;

(46) 少なくとも1つの催眠薬、バルビツレート、ペンソジアゼピン、プロモー化合物、ウレイド、等の類から、例えば; よくしばしばこの目的に適用されるのは、例えば、アセカルプロマル、アリメマジン酒石酸アロバルビタール、アモバルビタール、アプロバルビタール、バルビタール、プロモーイソバル、プロチゾラム、カルプロマル、クロロアルハイドレート、クロロアロドール、クロロブタノール、クロメチアゾール、シクロバルビタール、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、ドキシルアミン、エスタゾラム、エトクロルビノール、エチナ

メート、エトミデート、フルラゼパム、グルテチミド、ヘプタバルブ、ヘキソバルビタール、ロルメタゼパム、マルベロール、メクロジン、メドジン、メタクアロン、メチプリロン、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ベントバルビタール、フェノバルビタール、プロメタジン、プロバリロナール、ピリチルジオン、セクブタバルビタール、セコバルビタール、スコボラミン、テマゼパム、トリアゾラム、ビニルビタール、等; バルムミント、バレリアン、およびバッシフロラの種々の抽出物も使用される;

(47) 少なくとも1つの免疫グロブリン、Ig A, Ig E, Ig G, Ig D, Ig G, Ig M類または免疫グロブリンフラグメント、例えばFab-またはFab2-フラグメントまたは対応する可変または超可変領域、もし必要なら他の薬剤および/または化学的、生化学的または遺伝学的処置との併用により、;

免疫グロブリンは、Ig A, Ig DおよびIg E, Ig G(例えば、Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4)またはIg M型でありうる。この出願の範囲では、免疫グロブリン(Ig)のいかなる化学的または生化学的誘導体も有用である、例えばIg G-ガンマ鎖, Ig G-F(ab')2フラグメント, Ig G-F(ab)フラグメント, Ig G-Fcフラグメント, Ig-カッパ(kappa)鎖, 軽い鎖のIg-s(例えば、カッパおよびラムダ鎖)、しかしまた更に

小さな免疫グロブリンフラグメント、例えば可変または超可変領域、またはこれら物質のいかなる人工的修正品である。

(48) 少なくとも1つの免疫刺激活性、免疫抑制力、免疫グロブリンまたは免疫理論上活性物質(エンドトキシン、シトキン、リンフォカイン、プロスタグランジン、リュウコトリエン、他の免疫修飾物質または生物学的伝達物質)、ワクチンを含む物質。これらの物質に対するいかなる抗体も使用されうる; 好ましくは免疫トランスフェルソームで、エンドトキシン、シトキン、プロスタグランジン、リュウコトリエンとともにまたはなしに、他の免疫修飾物質、免疫理論上活性細胞または分子フラグメントとともに、また対応する拮抗剤、誘導体または前駆体; 特に好ましい化合物は、脂質 A および他の糖脂質、ムラニン酸誘導体、トレハロース誘導体、フィテマグルチニン、レクチン、ポリイノシン、ポリサイチジリン酸(ポリ I : C)、ジメブラノール-4-アセトアミドペンソエート、エリスロポエチン、'グラヌロサイト-マクロファージコロニー刺激因子'(GM-CSF)、インターロイキン 1 および I1, I1I1 および V1、インターフェロン アルファ、ベータおよび/またはガンマ、リュウコトリエン A, B, C, D, E および F、プロバンジアミン、プロスタグランジン A, B, C, D, E, F, および I (プロスタサイクリン)、ガン壊死因子-アルファ(TNF-アルファ)、トロン

ボキサン B, また免疫グロブリンのタイプ、Ig A, Ig E, Ig D, Ig G, Ig M; さらに、適当な組織および植物抽出物、これらの化学的、生化学的または生物学的誘導体または置換体、これらの部分、例えば特徴的ペプチド鎖、等; 免疫抑制剤としては、ガンシクロバー、アザチプリン、シクロスポリン、FK 506 等がしばしば使用される;

(49) 少なくとも1つの避妊薬、例えばメドロキシプロゲステロンアセテート、リネステロール、イボノルゲステロール、ノレチステロン、等;

(50) 少なくとも1つの循環系興奮剤、例えばカフェドリン、エタミバン、エチレフリン、ノルフェネフリン、フォレドリン、テオドレナリン、等;

(51) 少なくとも1つの肝臓病の治療のための薬剤、例えばオラザミド、シリマリン、またはチオプロミン;

(52) 少なくとも1つの光防御機能を持つ物質、例えばメキセノン;

(53) 少なくとも1つの抗マラリア薬剤、例えばアモジキン、ヒドロキシクロロキン、メパクリン;

(54) 少なくとも1つの偏頭痛または精神分裂症の治療用物質、例えばある種の興奮剤、ベータ遮断剤クロニジン、ジメトチアジン、エルゴタミン、リスリッド(ハイドロゲンマレエート)、メチセルジド、ピゾチフェン、プロパノロール、プロキシバルバル、等。さらに好ましいのは、セロトニン拮抗剤またはセロトニンの受容体の

遮断剤、例えば5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>または5-HT<sub>3</sub>；この発明の使用によく適当なのはまた受容体遮断剤  
 AH21467（グラクソ）、AH25086（グラクソ）、GR43175（グラクソ）、GR38032（グラクソ、－オンダンセトロン）、5－ヒドロキシトリプタミン、ケタンセリン、メチオテピン、アルファ－メチル－5HT、2－メチル－5HT、等；

（55）少なくとも1つの無機コルチコイド、例えばアルドステロン、フルドロコルチゾン、デスオキシコルトンアセテート、対応誘導体、等；

（56）少なくとも1つのモルヒネ拮抗剤（例えばアミフェナゾール、レアルバロールファン、ナロルフィン）またはいくつかのモルヒネ様性質を有する物質、例えば、カソモルヒネ、シクロ（リュウグリー）、デルモルヒネ、メト－エンセファリン、メトルファミド（tyr-gly-gly-phe-met-arg-arg-val）、モルヒセプチン、モルヒネ修飾神経ペプチド（ala-gly-gly-gly-leu-ser-ser-pro-phe-trp-ser-leu-ala-ala-pro-gln-arg-phe-NH<sub>2</sub>）等；

（57）少なくとも1つの筋肉緊張緩和剤、それはしばしば競合的にまたは消極クラレ薬剤、筋緊張剤または無痛覚症剤の類に属する；好ましい効果を有する適当な物質は、他の物質の中で、アセチルサリチル酸、アルクロニウム－クロリド、アザプロバゾン、アトラクリウム

ベシレート、バクロフェン、カリソプロドール、キニーネ誘導体、クロロメザノン、クロロフェネシンカルバメート、クロロゾキサゾン、ダントロレン、デカメトニウムブロミド、ジメチルツボクラリニウムクロリド、フェニラミドール、ガラミントリエチオダイド、グアイフェンシン、ヘキサフルオレニウムブロミド、ヘキサカルバコリンブロミド、メマンチン、メフェネシン、メプロバメート、メタミソール、メタキサロン、メトカルバモル、オルフェナドリン、バラセタモル、フェナゾン、フェンプロバメート、スクサメトニウムクロリド、チトラゼバム、チザニジン、ツボクラリンクロリド、チバメート、等；

（58）少なくとも1つの麻酔薬剤、例えばアルフェンタニル、コデイン、ドロペリドール、エトミデート、フェンタニル、フルニトラゼバム、ヒドロキシブチリン酸、ケタミン、メヘキシタール、ミダゾラム、チバコン、チアミラール、チオベンタール、等、また対応する誘導体；

（59）少なくとも1つの神経治療活性を持つ物質、例えば麻酔薬剤およびビタミン、アトロピン誘導体、ベンフォチアミン、コリン誘導体、カフェイン、シアノコバラミン、アルファ－リポニン酸、メビパカイン、フェノバルビタール、スコボラミン、チアミンクロリド、ヒドロクロリド、等、および最も重要なのは、プロカイン；

（60）少なくとも1つの神経弛緩剤、例えばブチロフ

エノン－誘導体、フェノチアジン－誘導体、トリサイクリック神経弛緩剤、またアセトフェナジン、ベンベリドール、ブタフェラジン、カルフェナジン、クロロプロマジン、クロロプロチクセン、クロベンチクソール、クロザピン、ジキシラジン、ドロペリドール、フルアニソン、フルベンチクソール、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロベリドール、ホモフェナジン、レボメプロマジン、メルベロン、モベロン、オキシベルチン、ペカジン、ベンフルリドール、ベリシアジン、ベルフェナジン、ピモジド、ビバムベロン、ビベラセタジン、プロフェンアミン、プロマジン、プロチベンジル、スルフォリダジン、チオプロバゼート、チオプロベラジン、チオリダジン、チオチクセン、トリフルオペラジン、トリフルベリドール、トリフルプロマジン、等；特に、ハロベリドール、およびスルフェリドはこの目的にしばしば使用される；

（61）少なくとも1つの神経伝達物質または1つのその拮抗剤；好ましくはアセチルコリン、アドレナリン、クラレ（および、例えばその拮抗剤エドロフォニウム－クロリド）、ドーパミン、エフェドリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ストリキニーネ、バソトニン、ツボクラリン、ヨヒムビン、等が使用される；

（62）少なくとも1つの眼病薬剤、多くの場合麻酔薬剤、抗生物質、コルチコイド、眼活性薬、化学治療剤、緑内障薬剤、ビールス鎮静剤、抗アレルギー物質、血管拡張剤、またはビタミン；

（63）少なくとも1つの副交感神経様作用物質（例えば、ベタネコール－クロリド、バルバコール、デメカリウム－ブロミド、ジスチグミンブロミド、ビリドスチグミン－ブロミド、スコボラミン）または少なくとも1つの副交感神経作用物質（例えばベンザトロピン、メトスコボラミン－ブロミド、ビロカルピンまたはトロピカミド）；

（64）少なくとも1つの乾せんおよび／または神経皮膚炎の治療薬；特によくこの目的に適当なのは、低アレルギー作用を持つ担体物質または対応する末端活性化合物で、n－3（オメガ 3）、より希にn－6（オメガ 6）、主に多様な、しばしば3－6、二重結合および／またはヒドロキシ、より希に、メチル－、またはオキソ－側鎖基；これらはまたさらなる薬剤分子上の側鎖として現れる；第15炭素原子の側鎖基は特に効果的である；添加剤として他の物質の中で、抗真菌症剤、細胞鎮静剤、免疫抑制剤または抗生物質が使用しうる；

（65）少なくとも1つの虹彩拡張剤（瞳孔散大薬）、例えばアトロピン、アトロピンメトナイトレート、シクロペントレート、フォレドリン、スコボラミン、またはトロピックアミド；

（66）少なくとも1つの精神刺激作用を持つ物質；よくこの目的に適当なのは、例えばアンフェタミン、フェンカムファミン、フェネチリン、メクロフェノキセート、メタムフェタミン、メチルフェニデート、ベモリン、

フェンジメトラジン、フェンメトラジン、プロリントアンまたはピロキサジン；

(67) 少なくとも1つの鼻科用薬剤、例えばブフェニン、カファミノール、カルビノキサミド、クロロフェナミン、クロロテノキサジン、クレマスチン、デキシトロメトルバン、エチレフリン、ナファゾリン、ノレフェドリン、オキシメタゾリン、フェニルアルブリン、ビプリニドリネート、シュウドエフェドリン、サリチルアミド、トラマゾリン、トリプロリジン、キシロメタゾリン、等；生物学的源から特にゲンチアナ根抽出物；

(68) 少なくとも1つの催眠剤（例えば睡眠誘発ペプチド（trp-al-a-gly-gly-as-p-al-a-ser-gly-glu））、または対応拮抗剤（例えばベメグリド）；

(69) 少なくとも1つの鎮静剤またはトランキライザー、前者としては、例えば、アセカルプロマル、アリマジン、アロバルピタル、アプロバルピタル、ベンゾオクタミン、ベンゾジアゼピン誘導体、プロモイソバル、カルプロマル、クロプロロマジン、クロメチアゾール、ジフェニルメタン誘導体、エスタゾラム、フェネチリン、ホモフェナジン、メブタメート、メソリダジン、メチルベンチノール、メチルフェノバルピタル、モリンドン、オキソメマジン、ペラジン、フェノバルピタル、プロメタジン、プロチベンジル、スコボラミン、セクブタバルピタル、トリメトジン、等；トラ

ンキライザーとしては、例えばアザシクロノール、パナクチジン、ベンゾクタミン、ベンズキンアミド、プロモアゼバム、クロロジアゼポキシド、クロロフェネシンカルバネート、クロキサゾラム、ジアゼバム、クロロアセバート、ジカリウム、ドキセピン、エスタゾラム、ヒドロキシジン、ロルアゼバム、メドアゼバム、メプロバメート、モリンドン、オキシアゼバム、フェナグリコドール、フェンプロバメート、プラゼバム、プロクロロベルアジン、レスシンアミン、レセルピンまたはチバメート；薬剤、例えばジストラネウリン、ヒダントイン誘導体、マロニル尿酸誘導体（バルビトウレート）、オキサゾリジン誘導体、スコボラミン、バレボトリエート、スクシンイミド、誘導体、または催眠剤（例えば、ジウレイド（例えばバルビトウレート、）、メタクアロン、メプロプロメート、モノウレイド（例えばカルプロマル）、ニトラゼバム、またはビペリジンジオン、はこの目的に使用される；他の薬剤の中で、あるチモレブチックス、例えばリブリウムまたはトフラニル、は抗抑制剤として使用しうる；

(70) 少なくとも1つの鎮痙攣剤の類からの物質、例えばアジフェニン、アルベリン、アムピセトアミド、アミノプロマジン、アトロピン、アトロピンメトナイトレート、アジントアミド、ベンシクラン、ベンザロン、ベボニウムメチルスルフェート、ビエタミペリン、ブテタメート、ブチルスコボランモニウムプロミド、カミ

ロフィン、カルゼニド、クロロジアゼポキシド、シオニウムプロミド、シクランデレート、シクロペントレート、ジシクロベリン、ジイソプロミン、ジモキシリン、ジフェマニルメチルスルフェート、エタペリン、エテンザミド、フェンカルバミド、フェンビプラミド、フェンビベナムプロミド、ゲファルネート、グリコピロニウムプロミド、ヘキサヒドロアジフェニン、ヘキソシリウムメチルスルフェート、ヒメクロモン、イソメテプテン、イソプロバミジオダイド、レボメタドン、メベペリン、メタミドン、メトスコボラミンプロミド、メチクセン、オクタトロピン、メチルプロミド、オキシアゼバム、オキシブチン、オキシフェノニウムプロミド、パバペリン、パラセタモル、ペンタビペリド、ベンチエネートメトプロミド、ベチジン、ビベンゾレートプロミド、ビペリドレート、ビボキソラン、プロバンテリンプロミド、プロビルフェナゾン、プロビルオマジンプロミド、ラセフェミン、スコボラミン、スルビリド、チエモニウムイオダイド、トリジヘキセチルイオダイド、トロベンジリプロミド、トロピンベンジレート、トロスピウムクロリド、パレタマトプロミド、等；フルテルモア、ペラドンナアルカロイド、パバペリンおよびその誘導体、等；

(71) 少なくとも1つの交感神経作用物質、例えばアザベチンまたはフェントルアミン；

(72) 少なくとも1つの交感神経様作用物質、例えば

バメタン、ブフェニン、シクロペンタアミン、ドーバミン、レー（-）-エフェドリン、エビネフリン、エチレフリン、ヘプタミノール、イソエタリン、メタラミノール、メタムフェタミン、メトキサミン、ノルフェネフリン、フェニルプロパノールアミン、フォレドリン、プロビルヘキセドリン、プロトキロールまたはシネフリン；

(73) 少なくとも1つの結核鎮静剤、例えば抗生物質、p-アミノサリチル酸、カプレオマイシン、シクロセリン、ダブソン、エタンブトール、グリコニアジド、イブロンニアジド、イソニアジド、ニコチンアミド、プロチオンアミド、ピラリンアミド、ピロドキシン、テリジドン、等、そして、これらの中で特に好ましいものは、エタムビトールおよびイソニアジド；

(74) 少なくとも1つの泌尿器科用薬剤、例えば、袋状組織圧緩和剤（例えばコリンシトレート、ジスチグミンプロミド、ヨヒムブ）、対応する抗感染剤（抗生物質、化学治療剤、またはニトロフラントイドーキノロン、またはスルフォンアミド誘導体）；さらに、アジピン酸、メチオニン、メテナミン誘導体、等；

(75) 少なくとも1つの血管収縮作用を持つ物質；しばしば、アドレナロン、エビネフリン、フェリブレンシン、メトキサミン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、テトリゾリン、トラマゾリンまたはキシロメタゾリンはこの目的に使用される；

(76) 少なくとも1つの血管拡張剤である物質、例え



ばアザベチン、バネタン、ペンサイクラン、ペンフロジルーヘミスクシネート、プフェニン、プタルアミン、シンナリジン、ジプロフィリン、ヘキシルチオプロミン、イフェンプロジル、イソキスブリン、モキシシライト、ナフチドロフリル、ニコチニルアルコール、ババベリン、フェノキシベンズアミン、ビリベジル、プリマベロン、トラゾリン、トリメタジジン、ビンカミンまたはキサンチノールニコチネート；

(77) 少なくとも1つの血管薬剤、例えばエスシン、ベンザロン、カルシウムドベシレート、ジヒドロエルゴタミンメシレート、ジオスミン、ヒドロキシエチルルトシド、ビグノゲノール、ルトシドーエシネート、トリベノシド、トロキセルチン、等；

(78) 少なくとも1つのビールス鎮静剤、例えば免疫刺激薬、および/または添加薬剤、例えばモロキシジンまたはトロマンタジン、これらは免疫刺激薬の作用を刺激する；

(79) 1つの傷処理用薬、例えばデクスバンテノール、生長刺激因子、酵素またはホルモン、特に基礎物質を含む担体とともに；ポビドン-イオダイド、直鎖でない脂肪酸、セチルピリジニウムクロリド、既知の抗生物質のキノリン誘導体および無痛剤が有用である；

(80) 少なくとも1つの毒作用を持つ物質または毒素；植物または微生物源からの一般的毒素、特に、15-アセトキシシルベノール、3-アセチルデオキシニバレノール、3-アルファ-アセチルジアセトキシシルベノール、アセチルT-2 毒素、アフラトキシコール I、アフラトキシコール II、アフラトキシシン B1、アフラトキシシン B2、アフラトキシシン B2-アルファ、アフラトキシシン G1、アフラトキシシン G2、アフラトキシシン G2-アルファ、アフラトキシシン M1、アフラトキシシン M2、アフラトキシシン P1、アフラトキシシン Q1、アルターナリオールモノメチルエーテル、アウロベルチン B、ボツリナム トキシシン D、コレラ毒素、シトレオビリジン、シトリニン、シクロピアゾニン酸、シトカラシン A、シトカラシン B、シトカラシン C、シトカラシン D、シトカラシン、シトカラシン H、シトカラシン J、デオキシニバレノール、ジアセトキシシルベノール、4, 15-ジアセチルベルカノール、ジヒドロシトカラシン B、エンテロトキシシン S TA, フサレノン X, イソ T-2 毒素, O-メチルステリグマトサイスチン、モニリフォルミン、モノアセトキシシルベノール、ネオソラニオール、オクラトキシシン A、パツリン、ペニシリン酸、ペルツシストキシシン、ピクロトキシシン、PR-トキシシン、プリムネシン、ラジシニン、ロリジン A、ルプラトキシシン B、シルベントリオール、セカロン酸、スタフィロコカレントロトキシシン B、ステリグマトサイスチン、ストレプトリジン Q、ストレプトリジン S、テントキシシン、テトラヒドロデオキシアフラトキシシン B1、トキシシン

A、トキシシン II、HT-2 トキシシン、T-2-テトラオール、T-2 トキシシン、トリコテシン、トリコテコロン、T-2 トリオール、ベルカリン A、ベルカロール、ボミトキシシン、ゼアラレノールおよびゼアラレノン。

(81) 少なくとも1つのヒトまたは動物の生長に影響する物質、例えば基礎線維芽細胞生長因子(BFGF)、内皮細胞生長因子(ECGF)、表皮生長因子(EGF)、線維芽細胞生長因子(FGF)、インシュリン、インシュリン様生長因子 I(LGF I)、インシュリン様生長因子 II(LGF II)、神経生長因子-ベータ(NGF-ベータ)、神経生長因子 2、5s(NGF 2、5S)、神経生長因子 7s(NGF 7s)、血小板由来生長因子(PDGF)、等；

(82) 障壁、例えば皮膚上および/または内に、毒、光UV-、ガンマ-または他の照射に対する；有害生物学的薬剤例えばビールス、バクテリア、毒素等に対する保護層を形成する担体および/または薬剤；担体成分および/または薬剤は化学的、生化学的、または生物学的手段による有害作用を妨害しうる若しくは係る有害薬剤の侵入を防止または減少させる；

(83) 少なくとも1つの殺菌・殺カビ剤、除草剤、有害生物防除剤、または殺昆虫剤；(84) 少なくとも1つの植物ホルモン、例えば、アブシシン酸、アブシシン酸-メチルエステル、3-アセチル-4-チアゾリジン

-カルボン酸、1-アリル-1-(3, 7-ジメチルオクタチル)-ビベリジニウムブロミド、6-ベンジルアミノプリン、6-ベンジルアミノプリン 9-(ベーターグルコシド)、プタンジオ アシド モノ(2, 2-ジメチルヒドラジド)、クロロコリン クロリド、2-クロロエチルトリス-(2'-メトキシエトキシ)シラン、2-(o-クロロネオフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、2-(p-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、2-(m-クロロフェノキシ)プロピオン酸、クロフィブリニン酸、コルキシシン、o-クマリン酸、p-クマリン酸、シクロヘキシミド、アルファ、ベータージクロイソブチリン酸、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)プロパノイックアシッド、2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジフェニル 1, 4-オキサチン、ジヒドロゼアチン、6-(ガンマ、ガンマ-ジメチルアリルアミノ)プリノ リボシド、3-(2-[3, 5-ジメチル-2-オキソシクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル])-グルタルイミド、トランス-2-ドデセンジオイン酸、エチル-8-クロロ-1-イндаゾール-3-イル-アセテート、N6-フルフリルアデノシン、6-フルフリルアミノプリンリボシド、ギベレリン酸メチルエステル、ギベレリンA3アセテート、ギベレリンA1メチルエステル、ギベレリンA4メチルエステル、ギベレリンA5メチルエステル、ギベレリンA7メチルエステル3、ギベ

レリンA 9メチルエステル、ギベレリンA 3メチルエステル 3, 13-ジアセテート、ギベレリン酸、アロギベレリン酸、ギベレリン酸メチルエステル、グリオキシム、22(s)、23(s)-ホモブラッシノリド、9-ヒドロキシフルオレン 9-カルボキシレート、インドール-3-酢酸、インドール-3-酢酸エチルエステル、インドール-3-プロパノイックアシド、N6-(2-イソペンテニル)アデニン、N6-(2-イソペンテニル)アデノシン、2-イソプロビル-4-ジメチルアミノ-5-メチルフェニル-1-ビペリジン-カルボキシレートメチルクロリド、キネチングルコシド、キネチンリボシド、メリシルアルコール、1-メチルアデニン、メチル 2-クロロ-9-ヒドロキシフルオレン-9-カルボキシレート、メチル 3, 6-ジクロロ-6-アニセート、6-メチルメルカプトプリン、1-ナフチルアセトアミド、ノナノイックアシド、メチルエステル、6-ビリジノ-1-プリン、ノトリアコンタノール、(-)-キサントキシン、ゼアチン グルコシド、等；

(85) 少なくとも1つのフェロモンまたはフェロモン様物質、例えば(-)-ボルニルアセテート、トランス-5-デセノール、シス-5-デセニル アセテート、トランス-5-デセニル アセテート、2, 6-ジクロロフェノール、1, 7-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン、トランス-8, トランス-10-デカジエノール

([E, E]-8, 10-DDDL), トランス-7, シス-9-デカジエニル アセテート ([E, Z]-7, 9-DDDA), トランス-8, トランス-10-デカジエニル アセテート ([E, E]-8, 10-DDDA), シス-7-デデセン-1-オール(Z-7-DDOL), トランス-10-デセノール、シス-7-デデセニル アセテート(Z-7-DDA), シス-8-デデセニル アセテート、トランス-8-デデセニルアセテート、11-デデセニル アセテート、シス-7, 8-エポキシ-2-メチル-オクタデカン、シス-9-ヘネイコセン、シス-7, シス-11-ヘキサデカジエニルアセテート([Z, Z]-7, 11-HDDA), シス-7, トランス-11-ヘキサデカジエニルアセテート([Z, E]-7, 11-HDDA), シス-9-ヘキサデセナール(Z-9-HDAL), シス-11-ヘキサデセナール(Z-11-HDAL), シス-11-ヘキサデセノール(Z-11-HDOL), シス-11-ヘキサデセニルアセテート(Z-11-HDA), トランス-2-ヘキセニルアセテート、シス-7-テトラデセナール(Z-7-TDAL), シス-9-テトラデセノール(ミリストレイルアルコール; Z-9-TDOL), シス-7-テトラデセノール(Z-7-TDOL), シス-11-テトラデセノール、シス-7-テトラデセニルアセテート(Z-7-TDA), シス-9-テトラデセニルアセテート(ミリストレイル

アセテート; Z-9-TDA), シス-11-テトラデセニルアセテート(Z-11-TDA), トランス-11-テトラデセニルアセテート(E-11-TDA), シス-9-テトラデセニルホルメート(ミリストレイルホルメート; Z-9-TDF), イソアミルアセテート(酢酸3-メチルブチルエステル)、2-メチル-3-ブテン-2-オール、3-メチル-2-シクロヘキセン-1-オール、シス-14-メチル-8-ヘキサデセナール、シス-2-メチル-7-オクタデセン、4-メチルピロール-2-カルボン酸、メチルエステル(メチル4-メチルピロール-2-カルボキシレート)シス-13-オクタデセナール 13-オクタデシン-1-オール、2-(フェニル)エチルプロピオネート(フェニルエタノール プロパノエート)、プロビルシクロヘキシルアセテート、シス-9, トランス-11-テトラデカジエノール([Z, E]-9, 11-TDDL), シス-9, トランス-11-テトラデカジエニルアセテート([Z, E]-9, 11-TDDA), シス-9, トランス-12-テトラデカジエニルアセテート([Z, E]-9, 12-TDDA), トリクロロ酢酸エステル、シス-9-トリコセン、ウンデカナール、等；

(86) 少なくとも1つの色素または1つの染色物質；

(87) 少なくとも1つのカルボハイドレート；

カルボハイドレートは、通常、一般式  $CX(H_2O)_Y$

例えば、砂糖、スターチ、セルロース中に、そして、さらに多くの異なる方法で誘導される。

モノマー性カルボハイドレート残基は、例えば、天然単糖残基、多くは、アルドースまたはケトース型のペントースまたはヘキソースの付加体であり、原則的にL-またはD-の立体配置をとる。立体障害によりそしてこれらの大きな生物学的関連性から、後者のみが以下に関係する。

(以下余白)

5つの炭素原子のアルドース（アルドーペントース、または単にペントース）は、例えばD-アラビノース、D-リキソース、D-リボースまたはD-キシロースである。

5つの炭素原子を持つケトース（ケトーペントース）は、例えばD-リブロースまたはD-キシルロースである。

6つの炭素原子を持つアルドース（アルドーヘキソース、または単にヘキソース）は、例えばD-アロース、D-アルトロース、D-ガラクトース、D-グルコース、D-マンノース、D-タロースである。6つの炭素原子を持つケトース（または単にケトーヘキソース）は、例えばD-フルクトース、D-ブシコース、D-ソルボースまたはD-タガトースである。

ヘキソースは、非常にしばしば、環状で、例えば、ピラノース（アルドース）として存在する；アルファーまたはベータ-D-グルコピラノースはこの2つの典型例である。他の型のヘキソースはフラノース、例えばアルファーまたはベータ-D-フルクトースである。ピラノシル残基は特に好ましくヒドロキシ基に接合し、次いで後者は1-または6-位に位置する；フラノシル残基は好ましくは1-または5-位の対応基に接合する。

カルボハイドレート残基は、さらに、天然二糖残基でありうる、例えば、2つのヘキソースからなるジサッカライド残基である。かかる二糖残基は、例えば、2つの

アルドース、例えばD-ガラクトースまたはD-グルコース、または1つのアルドース、例えばD-グルコースおよび1つのケトース、例えばフルクトースの縮合から生じる；2つのアルドースから生じた二糖、例えばラクトースまたはマルトース、は好ましくはヒドロキシ基を通じてホスファチル基に接合しており、これらは対応ピラノシル残基の6-位に位置する。アルドースとケトースから生成した二糖、例えばサッカロースは、好ましくは、ピラノシル残基の6-位の、またはフラノシル残基の1位のヒドロキシ基を通じて接合される。

カルボハイドレート残基は、さらに、いかなる誘導されたモノー、ジ-またはオリゴ糖残基であり、これらは例えば、アルデヒド基および/または1または2つの末端ヒドロキシ基がカルボキシ基に酸化されている、例えばD-グルカルー、D-グルコンー、D-グルクロニン酸残基である、全てのかかる残基は通常環状ラクトン残基の形である。誘導された単糖または二糖残基中のアルデヒド-またはケト-基は、さらに、ヒドロキシ基に還元されうる、例えばイノシトール、ソルビトールまたはD-マンノースである。さらに、個々のヒドロキシ基は水素原子で置換されうる、例えばデスオキシ糖、例えば2-デスオキシ-D-リボース、L-フコースまたはL-ラムノース、またはアミノ基を通じ、例えばアミノ糖、例えばD-ガラクトースアミン、またはD-グルコースアミンである。

カルボハイドレートは、1つの前記単糖または二糖に始まり、強酸化剤、例えば過ヨウ素酸、による開裂反応により生じる。生物学的に最も重要なまたは最も活性なカルボハイドレートの中では、例えば2-アセトアミド-N-（エプシロン-アミノ-カプロイル）-2-デオキシ-ベータ-グルコピラノシルアミン、2-アセトアミド-1-アミノ-1、2-ジデオキシ-ベータ-グルコピラノース、2-アセトアミド-1-ベータ-（アスパルタミド）-1、2-ジデオキシグルコース、2-アセトアミド-4、6-0-ベンジリデン-2-デオキシ-ベータ-グルコピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシアロース、3-アセトアミド-3-デオキシアロース、2-アセトアミド-2-デオキシ-3-0-（ベータ-ガラクトピラノシル）-ガラクトピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0-（[4-0-ベータ-ガラクトピラノシル-ベータ-ガラクトピラノシル]-ベータ-ガラクトピラノシル）-グルコピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシ-3-0-（ベータ-ガラクトピラノシル）-アルファーグルコピラノース、6-0-（2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0-〔ベータ-ガラクトピラノシル〕-ベータ-グルコピラノシル）-ガラクトピラノース、4-0-アセトアミド-2-デオキシ-6-0-（ベータ-ガラクト-4-0-〔6-0-〔2-アセトアミド-2-デオキシ-ベータ-グルコピラノシル〕-ベータ-ガラクト

ピラノシル）-グルコピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシガラクトース、2-アセトアミド-2-デオキシグルコース、3-アセトアミド-3-デオキシグルコース、ピラノース、6-0-（2-アセトアミド-2-デオキシ-ベータ-グルコピラノシル）-ガラクトピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシ-1-チオ-ベータ-グルコピラノース、3、4、6-トリアセテート、アセトビルビン酸、N-アセチルコンドロロースアミン、N-アセチルガラクトースアミン、N-アセチルグルコースアミン、N-アセチル-アルファーグルコースアミン、1-ホスフェート、N-アセチルグルコースアミン、6-ホスフェート、N-アセチルグルコースアミン、3-スルフェート、N-アセチルグルコースアミン、6-スルフェート、N-アセチルヘパリン、N-アセチルラクトースアミン、N-アセチル-ベータ-マンノースアミン、N-アセチルニューラミン酸、N-アセチルニューラミン-ラクトース、1-0-アセチル-2、3、5-トリ-0-ベンゾイル-ベータ-リボフラノース、トランス-アコニン酸、アデニン-9-ベータ-アラビノフラノシド、アデノシン 5'-ジホスフォ-グルコース、アデノシン 5'-ジホスフォ-マンノース、アドナイト、アドニトール、アドノース、アガー、アルギン、アルギン酸、ベータ-アロース、アルファ-グリセロホスフェート、アルファ-ケトグルタル酸、アルトロース、（-）-アルトロース、p-アミノ-ベンジル

—1—チオ—2—アセトアミド—2—デオキシ—ベータ—  
 グルコピラノシド、N—エブシロン—アミノカブロイ  
 ル—ベータ—フコピラノシルアミン、N—エブシロン—  
 アミノカブロイル—アルファ—ガラクトピラノシルアミ  
 ン、2—アミノ—2—デオキシガラクトピラノース、6—  
 アミノ—6—デオキシグルコ—ピラノース、1—アミ  
 ノ—1—デオキシ—ベータ—グルコース、6—アミノヘ  
 キシル—N—アセチル—ベータ—チオグルコースアミニ  
 ド、6—アミノヘキシル—1—チオ—ベータ—ガラクト  
 ピラノシド、5—アミノイミダゾール—4—カルボキシ  
 アミドキシム—1—ベータ—リボフラノシル—3' : 5'  
 —シクロ—モノホスフェート、デルタ—アミノレブリン  
 酸、p—アミノフェニル—2—アセトアミド—2—デオ  
 キシ—ベータ—グルコピラノシド、p—アミドフェニル  
 —2—アセトアミド—2—デオキシ—1—チオ—ベータ  
 —グルコピラノシド、p—アミノフェニル—アルファ—  
 フコピラノシド、p—アミノフェニル—アルファ—ガラ  
 クトピラノシド、p—アミノフェニル—ベータ—ガラク  
 トピラノシド、p—アミノフェニル—アルファ—グルコ  
 ピラノシド、p—アミノフェニル—ベータ—グルコピラ  
 ノシド、c—アミノフェニル—ベータ—グルクロニド、  
 p—アミノフェニル—1—チオ—ベータ—グルクロニド、  
 p—アミノフェニル—ベータ—ラクトピラノシド、p—ア  
 ミノフェニル—アルファ—マンノピラノシド、p—ア  
 ミノフェニル—ベータ—チオフコピラノシド、p—アミ

—D—ガラクトピラノシル—D—グルコピラノース、  
 カラゲナン、D (+) セロビオース、D (+) セロビ  
 ンタオース、D (+) セロテトラオース、D (+) セロ  
 トリオース、セルロース、セルロース—カプレート、セ  
 ルロース—カーボネート、キチン、キトビオース、キト  
 サン、キトトリオース、アルファ—クロロアロース、ベ  
 ータ—クロロアロース、6—クロロ—6—デオキシアル  
 ファ—グルコピラノース、コンドロイチン—スルフェー  
 ト、コンドロースアミン、コンドロシン、クリソファン  
 酸、コロミン酸、コンバラトキシン、アルファ—シクロ  
 デキストリン、ベータ—シクロデキストリン、シチジン、  
 5'—ジホスフォグルコース、シトシン—1—ベータ—  
 アラビノフラノシド、ダウノースアミン、n—デシル—  
 ベータ—グルコピラノシド、5—デオキシアラビノース、  
 2—デオキシ—2—フルオログルコース、3—デオキシ  
 —3—フルオログルコース、4—デオキシ—4—フルオ  
 ログルコース、6—デオキシガラクト—ピラノース、2—  
 デオキシガラクト—ピラノース、1—デオキシグルコヘクス—  
 1—エノーピラノース—テトラベンゾエート、2—デオ  
 キシグルコース、6—デオキシグルコース、2—デオキ  
 シグルコース—6—ホスフェート、1—デオキシマンノ  
 ジェリマイシン、6—デオキシマンノース、1—デオキ  
 シ—1—モルフォリノフルクトース、1—デオキシ—1—  
 ニトロアルトール、1—デオキシ—1—ニトロアルチ  
 トール、1—デオキシ—1—ニトロガラクトール、1

ノフェニル—1—チオ—ベータ—ガラクトピラノシド、  
 p—アミノフェニル—1—チオ—ベータ—グルコピラノ  
 シド、p—アミノフェニル—1—チオ—ベータ—キシロ  
 ピラノシド、p—アミノフェニル—ベータ—キシロピラ  
 ノシド、5—アミノ—1—(ベータ—リボフラノシル)  
 イミダゾール—4—カルボキシアミド、アミグダリン、  
 n—アミル—ベータ—グルコピラノシド、アミロベクチ  
 ン、アミロース、アビゲニン—7—o—ヘスペリドシド、  
 アラビニトール、アラビノシチジン、9—ベータ—アラ  
 ビノフラノシルアデニン、1—ベータ—アラビノフラノ  
 シルシトシン、アラビノース、アラビノース—5—ホス  
 フェート、アラビノシルシトシン、アラバイト、アラビ  
 トール、アルブチン、a t p—リボース、アトラクチロ  
 シド、アウロチオグルコース、n—ブチル—4—o—ベ  
 ータ—ガラクトピラノシル—ベータ—グルコピラノシド、  
 カルシウムグルコネート、カルシウムヘプタグルコネー  
 ト、カルボキシアトラクチロシド、カルボキシメチルア  
 ミロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエ  
 チルチオエチル—2—アセトアミド—2—デオキシ—4—  
 o—ベータ—ガラクトピラノシル—ベータ—グルコ  
 ピラノシド、カルボキシエチルチオエチル—4—o—  
 (4—o—[6—o—アルファ—グルコピラノシル—アル  
 ファ—グルコピラノシル])—アルファ—グルコピラノ  
 シル—ベータ—グルコピラノシド、4—o—(4—o—  
 —[6—o—ベータ—D—ガラクトピラノシル—ベータ

—デオキシ—1—ニトロマンニトール、1—デオキシ—  
 1—ニトロソルビトール、1—デオキシ—1—ニトロタ  
 リトール、デオキシノジリマイシン、3—デオキシ—エ  
 リスローベントース、2—デオキシ—6—ホスフォグル  
 コン酸、2—デオキシリボース、3—デオキシリボース、  
 2—デオキシ—アルファ—リボース—1—ホスフェート、  
 2—デオキシリボース—5—ホスフェート、5—デオキ  
 シロフラノース、デキストラン、デキストランスルフェ  
 ート、デキストリン、デキストロース、ジアセトンフル  
 クトース、ジアセトンマンニトール、3、4—ジ—o—  
 アセチル—6—デオキシグルカル、ジ—o—アセチル  
 ラムナル、2、3—ジアミノ—2、3—ジデオキシ—アル  
 ファ—グルコース、6、9—ジアミノ—2—エトキシ  
 アクリジン—ラクトート、1、3 : 4、6—ジ—o—ベ  
 ンジリデンマンニトール、6、6'—ジデオキシ—6、  
 6'—ジフルオロトレハロース、ジガラクトシル—ジグ  
 リセリド、ジガラクトロン酸、(+ ) デジトキソース、  
 6、7—ジヒドロクマリン—9—グルコシド、ジヒドロ  
 キシアセトン、ジヒドロキシアセトン—ホスフェート、  
 ジヒドロキシフマリン酸、ジヒドロキシマロン酸、ジヒ  
 ドロキシ酒石酸、ジヒドロセアチンリボシド、2、3—  
 ジホスフォグリセロール酸、ジチオエリスリトール、ジ  
 チオスレイトール、n—ドデシル—ベータ—グルコピラ  
 ノシド、n—ドデシル—ベータ—マルトシド、デュルシ  
 トール、エレミーガム、エンドトキシン、エビフコース、

エリスリトール、エリスローベンツロース、エリスロース、エリスロース 4-ホスフェート、エリスルロース、エスクリン、17-ペクターエストラジオール-3-グルクロニド、17-スルフェート、エストリオール、グルクロニド、エストロン、ペクターグルクロニド、エトジン、エチル 4-0-ペクター-D-ガラクトビラノシル)-ペクター-D-グルコビラノシド、エチル 12-アセトアミド-4-0- (2-アセトアミド-2-デオキシ-ペクターグルコビラノシル)-6-0- (アルファ-フコビラノシル)-2-デオキシ-ペクターグルコビラノシド、エチル 2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0- (4-0-アルファ-ガラクトビラノシル-ペクターガラクトビラノシル)-ペクターグルコビラノシド、エチルセルロース、エチレングリコールキチン、エチル 4-0- (4-0-アルファ-ガラクト-ビラノシル-ペクターガラクトビラノシル)-ペクターグルコビラノシド、エチル 4-0-ペクターガラクトビラノシル-ペクターグルコビラノシド、エチル ビルベート、エチル ペクターチオグルコシド、エチオコラン-3-アルファ-オール-17-オン、グルクロニド、フィコール、6-フルオロ-6-デオキシグルコース、フラングロシド、フラキシシ、フルクトサジン、ペクター (-) フルクトース、フルクトース-1, 6-ジホスフェート、フルクトース-2, 6-ホスフェート、フルクトース-1-ホスフェート、フルクトース-6-ホスフェート、フ

ターグルコビラノシルグルコビラノース、4-0- (4-0- [6-0-アルファ-グルコビラノシル-アルファ-グルコビラノシル]-アルファ-グルコビラノシル)

グルコビラノース、 (+) グルコースアミン、アルファ-グルコースアミン 6-2, 3-ジスルフェート、アルファ-グルコースアミン 1-ホスフェート、グルコースアミン 6-ホスフェート、グルコースアミン 2-スルフェート、アルファ-グルコースアミン 3-スルフェート、グルコースアミン 6-スルフェート、グルコースアミン酸、グルコース、アルファ-グルコース 1, 6-ジホスフェート、グルコース 1-ホスフェート、グルコース 6-ホスフェート、グルコース 6-スルフェート、グルクロンアミド、グルクロン酸、アルファ-グルクロン酸 1-ホスフェート、グリセルアルデヒド、グリセルアルデヒド 3-ホスフェート、グリセレート 2, 3-ジホスフェート、グリセレート

3-ホスフェート、グリセラル酸、アルファ-グリセロホスフェート、ペクターグリセロホスフェート、グリコーゲン、グリコールアルデヒド、グリコール キトサン、n-グリコリルニエウラミン酸、グリシル酸、グリオキシル酸、グアノシン、5'-ジホスフォグルコース、グロース、ガム (アクロイド、アガー、アラブ、カラギーナン、ダマー、エレミ、ガッチ、グアイアック、グアー、カラヤ、ロクストボーン、マスト、ボンチアナック、ストラクス、トラガカント、キサンタン)、ヘパリンお

コイダン、フコース、アルファ (-) -フコース-1-ホスフェート、フコシルアミン、2'-フコシルラクトース、3-フコシルラクトース、フマル酸、ガラクトール、ガラクトール、ガラクトビラノシルアミン、3-0-ペクターガラクトビラノシル-アラビノース、4-0-ペクターガラクトビラノシル-フルクトフラノース、4-0- (4-0-ペクターガラクトビラノシル-ペクターガラクトビラノシル)-グルコビラノース、4-0-アルファ-ガラクトビラノシル-ガラクトビラノース、6-0-ペクターガラクトビラノシルガラクトース、4-0- (ペクターガラクトビラノシル)-アルファーマンノビラノース、アルファ-ガラクトビラノシル 1-ホスフェート、ガラクトビラノシル-ペクターチオ-ガラクトビラノシド、 (+) ガラクトースアミン、アルファ-ガラクトースアミン 1-ホスフェート、アルファ-ガラクトース 1-ホスフェート、ガラクトース 6-ホスフェート、ガラクトース 6-スルフェート、6- (アルファ-ガラクトシド) グルコース、ガラクトロン酸、ペクターゲンチオビオース、グルカン、グルシトール、グルコヘプトン酸、グルコヘプトース、グルコヘプトロース、グルコネート 6-ホスフェート、グルコン酸、1-0-アルファ-グルコビラノシル-ペクターフルクトフラノシド、6-0-アルファ-グルコビラノシルフルクトース、1-0-アルファ-グルコビラノシル-アルファ-グルコビラノシド、4-0-ペ-

よびヘパリン様物質 (メソグリカン、スロデキシド、等)、ヘプタキス (2, 3, 6-トリ-0-メチル)-ペクターシクロデキストリン、ヘプタノイル-N-メチグルカミド、n-ヘプチル ペクターグルコビラノシド、ヘスベリジン、n-ヘキシル-ペクターグルコビラノシド、ヒアルロン酸、16-アルファ-ヒドロキシエストロン、グルクロニド、16-ペクターヒドロキシエストロン、グルクロニド、ヒドロキシエチル スターチ、ヒドロキシプロビルメチル-セルロース、8-ヒドロキシキノリン-ペクターグルコビラノシド、8-ヒドロキシキノリン、グルクロニド、イドース、 (-) -イドース、インドール-3-乳酸、インドキシル-ペクターグルコシド、エビーイノシトール、ミオーイノシトール、ミオーイノシトール ビホスフェート、ミオーイノシトール-1, 2-シル ホスフェート、サイロイノシトール、イノシトールヘキサホスフェート、イノシトールヘキサスルフェート、ミオーインソイトール 2-モノホスフェート、ミオーイノシトール トリスホスフェート、 (q) -エビーイノソース-2、サイロイノソース、イヌリン、イソマルトース、イソマルトトリオース、イソソルビット、ジナイトレート、11-ケトアンドロステロン、ペクターグルクロニド、2-ケトグルコン酸、5-ケトグルコン酸、アルファケトプロピオン酸、ラクタール、乳酸、ラクチトール、ラクトビオン酸、ラクト-N-テトラオース、ラクトース、アルファ-ラクトース 1-ホ

スフェート、ラクツロース、ラミナリビオース、ラミンナリン、レボグルコサン、ペーターレブロース、リゲナン、リナマリン、リボポリサッカライド、乳酸リチウム、リビドマイシン A、リキソース、リクソシルアミン、マルチトール、マルトヘプタオース、マルトヘキサオース、マルトオリゴサッカライド、マルトペンタオース、マルトース、アルファー (+) マルトース 1-ホスフェート、マルトテトラオース、マルトトリオース、マルビジン-3、5-ジグルコシド、マンデロニトリル ペーターグルコシド、マンデロニトリル グルクロン酸、マンナン、マンニット、マンニトール、マンニトール 1-ホスフェート、アルファーマンノヘプチトール、マンノヘプツロース、3-0-アルファーマンノビラノシル-マンノビラノース、アルファ (+) マンノビラノシル-1-ホスフェート、マンノースアミン、マンノサン、マンノース、A (+) マンノース 1-ホスフェート、マンノース 6-ホスフェート、 (+) メレジトース、A (+) メリビオース、メントルグルクロン酸、2-(3'-メトキシフェニル)-N-アセチルニューラミン酸、メチル 3-0- (2-アセトアミド-2-デオキシペーターガラクトビラノシル)-アルファ-ガラクトビラノシド、メチル 4-0- (3-0- [2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0-ペーターガラクトビラノシルペーターグルコビラノシル]-ペーターガラクトビラノシル)-ペーターグルコビラノシド、メチル

ラノシル) グルコビラノース、メチル 4-0-ペーターガラクトビラノシル-ペーターグルコビラノシド、メチル 4-0- (ペーターガラクトビラノシル-アルファーマンノビラノシド、5-5-メチルガラクトビラノース、メチルガラクトシド、n-メチルグルカミン、3-0-メチル-アルファ-グルコビラノース、1-0-メチル-アルファ-グルコビラノシド、1-0-メチル-ペーターグルコビラノシド、アルファ-メチル-グルコシド、ペーター-メチルグルコシド、メチル-グリコール-キトサン、メチル-アルファ-マンノビラノシド、メチル-2-0-アルファ-マンノビラノシル-アルファ-マンノビラノシド、メチル 3-0-アルファ-マンノビラノシル-アルファ-マンノビラノシド、メチル 4-0-アルファ-マンノビラノシル-アルファ-マンノビラノシド、メチル 6-0-アルファ-マンノビラノシル-アルファ-マンノビラノシド、メチル-アルファ-ラムノビラノシド、メチル-アルファ-リボフラノシド、メチル-ペーター-リボフラノシド、メチル-ペーター-チオガラクトシド、メチル 2, 3, 5-トリ-0-ベンゾイル-アルファ-アラビノフラノシド、4-メチルウムベリフェリル 2-アセトアミド-4, 6-0-ベンジリデン-2-デオキシペーターグルコビラノシド、4-メチルウムベリフェリル N-アセチル-ペーターガラクトースアミニド、4-メチルウムベリフェリル N-アセチル-アルファ-グルコースアミニド、4-

2-アセトアミド-2-デオキシペーターグルコビラノシド、メチル 3-0- (2-アセトアミド-2-デオキシペーターグルコビラノシル)-ペーターガラクトビラノシド、メチル 6-0- (2-アセトアミド)-2-デオキシペーターグルコビラノシル)-アルファ-マンノビラノシド、メチル-アコサミニド、メチル-アルファ-アルトロビラノシド、メチル 3-アミノ-3-デオキシ-アルファ-マンノビラノシド、メチル-ペーター-アラビノビラノシド、メチル 4, 6-0-ベンジリデン-2, 3-ジ-0-ートルエンスルフォニル-アルファ-ガラクトビラノシド、メチル 4, 6-0-ベンジリデン-2, 3-ジ-0-p-ートルエンスルフォニル-アルファ-グルコビラノシド、メチルセルロース、メチル-アルファ-ダウロサミニド、メチル 6-デオキシ-アルファ-ガラクトビラノシド、メチル 6-デオキシ-ペーターガラクトビラノシド、メチル 6-デオキシ-アルファ-グルコビラノシド、メチル 6-デオキシ-ペーターグルコビラノシド、メチル 3, 6-ジ-0- (アルファ-マンノビラノシル)-アルファ-マンノビラノシド、1-0-メチル-アルファ-ガラクトビラノシド、1-0-メチル-ペーターガラクトビラノシド、メチル 3-0-アルファ-ガラクトビラノシル-アルファ-ガラクトビラノシド、メチル-3-0-ペーターガラクトビラノシル-ペーターガラクトビラノシド、4-0- (2-0-メチル-ペーターガラクトビ

-メチルウムベリフェリル-N-アセチル-ペーター-グルコースアミニド、4-メチルウムベリフェリル-N-アセチル-ペーター-グルコースアミニド、4-メチルウムベリフェリル-アルファ-アラビノフラノシド、4-メチルウムベリフェリル-アルファ-アラビノビラノシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-セロベオシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-n, n'-ジアセチルキトビオシド、4-メチルウムベリフェリル-アルファ-フコシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-フコシド、4-メチルウムベリフェリル-アルファ-ガラクトビラノシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-ガラクトビラノシド、4-メチルウムベリフェリル-アルファ-ガラクトビラノシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-グルコビラノシド、4-メチルウムベリフェリル-アルファ-グルコシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-グルクロニド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-マンノビラノシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-n, n', n'-トリ-アセチルキトトリオース、4-メチルウムベリフェリル 2, 3, 5-トリ-0-ベンジル-アルファ-アラビノフラノシド、4-メチルウムベリフェリル-ペーター-キシロシド、メチル-ペーター-キシロビラノシド、2-0-メチルキシロース、アルファ-メチルキシロシド、ペーター-メチルキシロシド、メトリザミド、2'

モノホスフォアデノシン 5'-ジホスフォリボース、  
2'-モノホスフォイノシン 5'-ジホスフォリボース、  
ムチン、ムラミン酸、ナリンジン、乳酸ナトリウム、  
ナトリウムポリベクテート、ビルビン酸ナトリウム、ネ  
オアガロビオース、ネオアガロヘキサイトール、ネオア  
ガロヘキサオース、ネオアガロテトラオース、ベター  
ネオカラビオース、ネオカラビオース 4/1-スルフェ  
ート、ネオカラヘキサオース (2/4, 4/1, 4/3, 4/5)-  
テトラスルフェート、ネオカラテトラオース (4/1, 4/3)-  
ジスルフェート、ネオカラテ  
トラオース (4/1)-スルフェート、ネオヘスベリジ  
ン、ジヒドロカルコン、ネオヘスベリドース、ネウラミ  
ン酸、ネウラミン酸 ベター-メチルグリコシド、ネウ  
ラミン-ラクトース、ニゲラン、ニゲランテトラサッカ  
ライド、ニゲロース、n-ノニル グルコシド、n-ノ  
ニル ベター-グルコピラノシド、オクタデシルチオ-  
エチル 4-0-アルファ-ガラクトピラノシル-ベ  
ター-ガラクトピラノシド、オクタデシルチオエチル 4-  
0- (4-0- [6-0-アルファ-グルコピラノシ  
ル-アルファ-グルコピラノシル]-アルファ-グルコ  
ピラノシル)-ベター-グルコピラノシド、オクタノニ  
ル n-メチルグルカミド、n-オクチル  
アルファ-グルコピラノシド、n-オクチル-ベター-  
グルコピラノシド、酸化スターチ、パッキマン、バラチ  
ノース、パノース、ペンタエリスリトール、ペンタエリ

スリトール ジフォルマル、1, 2, 3, 4, 5-ペン  
タヒドロキシ、カブロン酸、ペントサンポリスルフェ  
ート、ベルセイトール、フェノールフタレイン グルクロ  
ン酸、フェノールフタレイン モノ-ベター-グルコシ  
ジュロン フェニル 2-アセトアミド-2-デオキシ-  
アルファ-ガラクトピラノシド、フェニル 2-アセ  
トアミド-2-デオキシ-アルファ-グルコピラノシド、  
アルファ-フェニル-N-アセチル-グルコースアミニ  
ド、ベター-フェニル N-アセチル-グルコースアミ  
ニド、フェニルエチル ベター-ガラクトシド、フェニ  
ル-ベター-ガラクトピラノシド、フェニル ベター-  
ガラクトシド、フェニル アルファ-グルコピラノシド、  
フェニル ベター-グルコピラノシド、フェニル アル  
ファ-グルコシド、フェニル ベター-グルコシド、フ  
ェニル ベター-グルクロニド、ベター-フェニル 乳酸、  
フェニル アルファ-マンノピラノシド、ベター-フェ  
ニルビルビン酸、フェニル ベター-チオガラクトピラ  
ノシド、フェニル ベター-チオガラクトシド、ホスフ  
ォ(エノール)ビルベート、(+)-2-ホスフォグリセ  
リン酸、(-)-3-ホスフォグリセリン酸、ホスフォヒ  
ドロキシビルビン酸、5-ホスフォリルリボース 1-  
パイロホスフェート、フィチン酸、ポリ-N-アセチル  
グルコースアミン、ポリガラクトツロン酸、ポリガラクト  
ツロン酸メチルエステル、ポリベクテート、ナトリウム、  
ポリサッカライド、5-ベター-ブレグナン-3-アルファ、

2-0-アルファ-ジオール グルクロニド、n-プロピル  
4-0-ベター-ガラクトピラノシル-ベター-グル  
コピラノシド、プルナシン、プサイコース、プルラン、  
キノリル-8 ベター-グルクロン酸、(+)-ラフィノ  
ース、アルファ-ラムノース、ラボンチン、リビトール、  
リボノラクトン、リボース、D-2-リボース、アルフ  
ァ-リボース 1-ホスフェート、リボース 2-ホス  
フェート、リボース 3-ホスフェート、リボース 5-  
ホスフェート、リブロース、リブロース-1, 5-ジ  
ホスフェート、リブロース 6-ホスフェート、サッカ  
リン酸、サッカロ乳酸、サッカロース、サリシン、サル  
コ乳酸、スカンジゲルス-アルファ-デキストリン、  
スカンジゲルス-ベター-デキストリン、セドヘブツ  
ロサン、セドヘブツロース 1, 7-ジホスフェート、  
シアリン酸、シアリルラクトース、シニグリン、ソルビ  
トール、ソルビトール 6-ホスフェート、(+)-ソ  
ルボース、(-)-ソルボース、スタキオース、スターチ、  
ストラックス、スタイラックス、スクロース、スクロ  
ース モノカブレート、タガトース、アルファ-タロース、  
(-) -タロース、酒石酸、テストステロン-ベター-  
グルクロニド、2, 3, 4, 6-テトラ-0-メチル-  
グルコピラノース、チオジグルコシド、1-チオ-ベ  
ター-ガラクトピラノース、ベター-チオグルコース、5-  
チオグルコース、5-チオグルコース 6-ホスフェ  
ート、トレイトール、トレオース、(+)-トレオース、

(-) -トレオース、チミジン 5'-ジホスフォグルコ  
ース、チミジン 1-ベター-アラビノフラノシド、ト  
ラガカント、(+)-トレハロース、トリフルオロチミン、  
デオキシリボシド、3, 3', 5-トリヒドロキシ-4'-  
メトキシ-スチルベン-3-0-ベター-グルコシド、  
トリメチルシリル (+) アラビノース、トリメチルシリ  
ルデルシトール、トリメチルシリル-ベター (-) フル  
クトース、トリメチルシリル (+) ガラクトース、トリ  
メチルシリル-アルファ (+) -グルコース、トリメ  
チルシリル (+) マンニトール、トリメチルシリル  
(+) ラムノース、トリメチルシリル (-) ソルビト  
ール、トリメチルシリル (+) キシロース、ラク-1-  
0-トリチルグリセロール、(+)-ツラノース、n-ウ  
ンデシル ベター-グルコピラノシド、ウラシル ベ  
ター-アラビノフラノシド、ウリジン 5'-ジホスフ  
ォ-N-アセチルグルコースアミン、ウリジン 5'-ジ  
ホスフォガラクトース、ウリジン 5'-ジホスフ  
ォグルコース、ウリジン 5'-ジホスフ  
ォグルクロン酸、ウリジン 5'-ジホスフ  
ォマンノース、ウリジン 5'-  
ジホスフォキシロース、バンコマイシン、キサンタン  
ガム、キシラン、キシライト、キシリトール、キシロビ  
オース、アルファ-キシロピラノシル 1-ホスフェ  
ート、キシロース、アルファ-キシロース 1-ホスフェ  
ート、キシロース 5-ホスフェート、キシロトリオー  
ス、キシロロース、キシロロース 5-ホスフェート、

ヤッカ、ゼアチン リボシド、ゼンクラクテート、ザイモサン A、等。

デスオキシリボ核酸 (DNA) およびリボ核酸 (RNA) の記号はこれらの一般的意味を有する；好ましくはかかる DNA または RNA 型、またはこれらの拮抗剤、は特に強い生物学的作用を有し使用される。

(88) 少なくとも1つのヌクレオチド、ペプチド、プロテインまたは関連化合物；

ヌクレオチド、トランスフェソムの助けで効率的に輸送され得るものは、アデニン、アデノシン、アデノシン-3'、5'-環状モノホスフェート、N6、O2'-ジブチリル、アデノシン-3'、5'-環状モノホスフェート、N6、2'-O-ジオクタノイル、アデノシン、n6-シクロヘキシル、アデノシン-5'-ジホスフェートの塩、アデノシン-5'-モノリン酸、アデノシン-5'-o-(3'-チオトリホスフェート)、アデノシン-5'-トリホスフェートの塩、9-ペクターD-アラビノツラノシルアデノシン、1-ペクターD-アラビノツラノシルシトシン、9-ペクターD-アラビノツラノシルグアニン、9-ペクターD-アラビノツラノシルグアニン、5'-トリホスフェート、1-ペクターD-アラビノツラノシルチミン、5-アザシチジン、8-アザグアニン、3'-アジド-3'-アジド-3'-デオキシチミジン、6-ペニール-アミノプリン、シチジン、ホスフォルアミジト、ペクターシアノエチルジイソプロ

ビル、249802シチジン-5'-トリホスフェート、2'-デオキシアデノシン、2'-デオキシアデノシン-5'-トリホスフェート、2'-デオキシシチジン、2'-デオキシシチジン-5'-トリホスフェート、2'-デオキシグアノシン、2'-デオキシグアノシン-5'-トリホスフェート、2'-、3'-ジデオキシアデノシン、2'-、3'-ジデオキシアデノシン-5'-トリホスフェート、2'-、3'-ジデオキシシチジン、2'-、3'-ジデオキシシチジン-5'-トリホスフェート、2'-、3'-ジデオキシグアノシン、2'-、3'-ジデオキシグアノシン-5'-トリホスフェート、2'-、3'-ジデオキシイノシン、2'-、3'-ジデオキシチミジン、2'-、3'-ジデオキシチミジン-5'-トリホスフェート、2'-、3'-ジデオキシウリジン、N6-ジメチルアリルアデニン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、5-フルオロウラシル、5-フルオロウリジン、5-フルオロウリジン-5'-モノホスフェート、フォルマイシン A 5'-トリホスフェート、フォルマイシン B、グアノシン-3'-5'-環状モノホスフェート、グアノシン-5'-ジホスフェート-3'-ジホスフェート、グアノシン-5'-o-(2'-チオトリホスフェート)、グアノシン-5'-o-(3'-チオトリホスフェート)、グアノシン-5'-トリホスフェート、5'-グアニリル-イミドジホスフェート、イノシン、5-イオド-2'-デオキシウリジン、ニコチン

アミド-アデニンジヌクレオチド、ニコチンアミド-アデニンジヌクレオチド、ニコチンアミド-アデニンジヌクレオチドホスフェート、オリゴデオキシチミジル酸、(p(dT)10)、オリゴデオキシチミジル酸(p(dT)12-18)、ポリアデニル酸(ポリA)、ポリアデニル酸-オリゴデオキシチミジン酸、ポリシチジル酸、ポリ(デオキシアデニル-デオキシチミジル酸)、ポリデオキシアデニル酸-オリゴデオキシチミジル酸、ポリデオキシチミジル酸、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸、ポリウリジン酸、リボ核酸、テトラヒドロウリジン、チミジン、チミジン-3'、5'-ジホスフェート、チミジンホスフォルアミジト、ペクターシアノエチルジイソプロビル、606102チミジン-5'-トリホスフェート、チミン、チミンリボシド、ウラシル、ウリジン、ウリジン-5'-ジホスフェート、キサンチン、ゼアチン、トランセアチンリボシド、等。さらに適当なポリマーは：ポリ(DA)ss、ポリ(A)ss、ポリ(C)ss、ポリ(G)ss、ポリ(U)ss、ポリ(DA)-(DT)ds、相補的ホモポリマー、ポリ(D(A-T))ds、コポリマー、ポリ(DG)(DC)ds、相補的ホモポリマー、ポリ(d(G-C))ds、コポリマー、ポリ(d(L-C))ds、コポリマー、ポリ(I)-ポリ(C)ds、等。オリゴペプチドまたはポリペプチドは好ましくは3-250、しばし

ば4-100、そしてしばしば4-50のアミノ酸を含み、これらは相互にアミド結合で結合している。適当なアミノ酸は通常アルファおよびL-型である；しかしデルモルフィンのような例外はある。

特に高い生物学および/または治療上の特徴があり、トランスフェソムと結合しうるペプチドは、例えば、N-アセチル-Ala-Ala-Ala、N-アセチル-Ala-Ala-Ala-メチルエステル、N-アセチル-Ala-Ala-Ala-Ala、N-アセチル-Asp-Glu、N-アセチル-Gly-Leu、N-アルファ-アセチル-Gly-Lys-メチルエステルアセテート、アセチル-ヒルジンフラグメント、アセチル-5-ヒドロキシ-Trp-5-ヒドロキシ-Trpアミド、デス-アセチル-アルファ-メラノサイト刺激ホルモン、N-アセチル-Met-Asp-Arg-Val-Leu-Ser-Arg-Tyr、N-アセチル-Met-Leu-Phe、アセチル-ムラミル-Ala-イソGln、N-アセチル-Phe-Tyr、N-アセチル-Phe-ノル-Leu-Arg-Pheアミド、N-アセチル-レニン基体テトラデカペプチド、N-アセチル-トランスフォーミング生長因子、アジポネチックホルモンII、アジュバントペプチド、アドレナルペプチドE、アドレノコルチコトロピックホルモン(ACTH1-39、コルチコトリピンA)およびそのフラグメント例えば1-4(S



ー-Tyr-Ser-Met), 1-10 (Ser-  
 Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-A  
 rg-Trp-Gly), 1-17, 1-24および1  
 -39, 11-24, 18-39, Ala-Ala, ベ  
 ーター-Ala-Ala, Ala-Ala-Ala, Ala  
 -Ala-Ala メチルエステル, Ala-Ala  
 -Ala-Ala, Ala-Ala-Ala-Ala-  
 Ala, Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-  
 Ala, Ala-Ala-Phe, 7-アミド-4-メチ  
 ルクマリン, Ala-Ala-Phe p-ニトロア  
 ニリド, Ala-Ala-Val-Ala p-ニトロア  
 ニリド, Ala-Arg-Pro-Gly-Tyr-Le  
 u-Ala-Phe-Pro-Arg-Met アミ  
 ド, ベーター-Ala-Arg-Ser-Ala-Pro  
 -Thr-Pro-Met-Ser-Pro-Tyr,  
 Ala-Asn, Ala-Asp, Ala-Glu, Ala-  
 ガンマ-Gln-Lys-Ala-Ala, Ala  
 -Gly, ベーター-Ala-Gly, Ala-Gly  
 -Glu-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-  
 Phe-Tyr-Ser-Leu-Ala-Ala-P  
 ro-Gln-Arg-Phe アミド, Ala-Gly  
 -Gly, Ala-Gly-Ser-Glu, Ala  
 -His, ベーター-Ala-His, Ala-イソG  
 ln-Lys-Ala-Ala, Ala-Ile, Ala  
 -Leu, ベーター-Ala-Leu, Ala-Leu-

r - A l a - A l a - A r g - G l y , A r g - A r g - A s p ,  
 A r g - G l u , A r g - G l y , A r g - G l y - A  
 s p , A r g - G l y - A s p - S e r , A r g - G l y  
 - A s p - S e r - P r o - A l a - S e r - S e r  
 - L y s - P r o , A r g - G l y - G l u - S e r ,  
 A r g - G l y - P h e - P h e - T y r - T h r - P  
 r o - L y s - A l a , A r g - H i s - P h e , A r  
 g - I l e , A r g - L e u , A r g - L y s , A r g  
 - L y s - A s p - V a l - T h r , A r g - P h e ,  
 A r g - P h e - A s p - S e r , A r g - P r o - P  
 r o - G l y - P h e - S e r - P r o - P h e - A r  
 g , A r g - S e r - A r g , A r g - S e r - A r g  
 - H i s - P h e , A r g - V a l , A s n - P r o -  
 A s n - A l a - A s n - P r o - A s n - A l a , A  
 s n - P r o - A s n - A l a - A s n - P r o - A s  
 n - A l a - A s n - P r o - A s n - A l a , アル  
 ファ - A s p - A l a , A s p - A l a - G l u - A s n  
 - L e u - I l e - A s p - S e r - P h e - G l n -  
 G l u - I l e - V a l , A s p - A s p , アル  
 ファ - A s p - G l u , アルファ - A s p - G l y , ベー  
 ター - A s p - G l y , ベーター - A s p - H i s , A s p - L  
 e u アミド、ベーター - A s p - L e u , アル  
 ファ - A s p - L y s , アルファ - A s p - P h e アミド、アル  
 ファ - A s p - P h e , アルファ - A s p - P h e  
 メチルエステル、ベーター - A s p - P h e - メチルエス

A l a - A l a - L e u - A l a - L e u - A l a - L e u - G l y , A l a - L y s , ベーター - A l a - L y s , A l a - M e t , N - ベーター - A l a - 1 - メチル - H i s , A l a - ノル V a l , A l a - P h e , ベーター - A l a - P h e , A l a - P h e - L y s 7 - フリド - 4 - メチル クマリン , A l a - P r o , A l a - P r o - G l y , A l a - サルコシン , A l a - S e r , A l a - S e r - T h r - T h r - T h r - A s n - T y r - T h r , A l a - S e r - T h r - T h r - T h r - A s n - T y r - T h r アミド , A l a - T h r , A l a - T r p , ベーター - A l a - T r p , A l a - T y r , A l a - V a l , ベーター - A l a - V a l , ベーター - A l a - T r p - M e t - A s p - P h e アミド , アリテシン , アマニチン , アマスタチン , アンギオテンシン I ( A s p - A r g - V a l - T y r - I l e - H i s - P r o - P h e - H i s - L e u ) , I I I ( A s p - A r g - V a l - T y r - I l e - H i s - P r o - P h e ) , I I I および関連ペプチド , アンギオテンシン I I 拮抗剤 , アンギオテンシン I I 受容体蛋白結合 , アンギオテンシン転化酵素およびその抑制剤 (例えば、エンチバイン、ベスタチン、キモスタチン、E-64、エラストチナル、等)、アンセリン、アンチド、アプロチニン、アルギニン、バソプレシン - A l a - G l y , A r g - A l a , A r g - A r g - L e u - I l e - G l u - A s p - A l a - G l u - T y

テル、アルファ-Asp-Ser-Asp-Val、ベータ-Asp-Val、心房  
 ナトリウム排泄増加ペプチド、特にそのフラグメント  
 1-32および5-28、心房ペプチン I, IIおよびIII、アウリクリン AおよびB、ボーバリシン、  
 ペニオトリプト、ベスタチン、N-ベンジル化ペプチド、  
 大ガストリン I、ボンベシン、(D-Phe12, Leu14)  
 (Tyr4), (Lys3)-ボンベシン、(Tyr4)-ボンベシン、  
 アドレナル メジュラ ドコサペプチドおよびドデカペプチド、ブラディキニン  
 (Arg-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) および関連ペプチド、ブラディ  
 キニン増強剤、血管ナトリウム排泄増加ペプチド、プ  
 カリン、ブルシン、S-トープチル-Cys、カエルレ  
 イン、カルシトニン、カルシトニン因子関連ペプチド  
 IおよびII、カルモデユリン結合ドメイン、N-カル  
 ボキシメチル-Phe-Leu, N-(R,S)-2-カルボキシ-3-フェニル-プロピオニル-Leu、  
 心臓作用ペプチド AおよびB、カルノシン、ベータ-  
 カソモルヒネ、CD4、セレベリン、N-クロロアセチ  
 ル-Gly-Gly、ケモタクチックペプチド、例えば  
 ホルミル化物質、コレシストキニン フラグメント、例  
 えばコレシストキニン オクタペプチド、コヘリン 等、

また記述するに値するのはコラーゲンペプチド、コニ  
コスタチン、コニコトロビン放出ファクター、コノトキ

シン G1, M1, およびGVIA、コルチコトロピン様仲介ローブペプチド、コルチコトロピン放出ファクターおよび関連ペプチド、C-ペプチド、Tyr-C-ペプチド、環状カルシトニン遺伝子関連ペプチド、環状(His-Phe)、環状(His-Pro)、環状(Leu-Gly)、環状(Pro-Gly)、Cys-Asp-Pro-Gly-Tyr-Ile-Ser-Arg アミド、Cys-Gln-Asp-Ser-Glu-Thr-Arg-Thr-Phe-Thr、DAGO、デルタ睡眠誘発ペプチド、デルモルフィン、(Ser(Ac)7)-デルモルフィン、糖尿病関連ペプチドおよびそのアミド、N-アルファ、N-エプシロン-ジアセチル-Lys-Ala-Ala、N-2,4-ジニトロフェニル-Pro-Gln-Gly-Ile-Ile-Gly-Gln-Arg、ジブロチン A、ダイノルフィン例えば、ダイノルフィン A (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-sn-Gln)、フラグメント 1-6 (ロイシン エンセファリン-Arg)、1-8, 1-13またはE-64, ダイノルフィン B, エペラクトン(例えば、AおよびB)エカリン、エラストチナール、エレドイシンおよび関連ペプチド、アルファ、ベータ、およびガンマ-エンドルフィン、エンドテリン、エンドルフィン(例えば、アルファ(=ベーター-リポトロ

ピン 61-76)、(Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr)、ベータ(=ベーター-リポトロピン 61-91)および他のベーター-リポトロピン-フラグメント、エンセファリンおよびLeu-エンセファリン(Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu)および関連ペプチド、エンセファリナーゼ抑制剤(例えば、エビアマスチン、エビベスタチン、フォロキシミチン、ロイペプチン、ペプスタチン、Nie-Sta-Ala-Sta)、エオシノフィロタキチックテトラペプチド、エビアマスチン、エビベスタチン、(Cys(Acm)20,31)-表皮生長育成因子およびフラグメントまたは受容体、表皮有糸分裂抑制ペプチド、トランス-エポキシシニル-Leu アミド-(4-グアニジン)ブタン、エリスロポエチンおよびフラグメント、S-エチルグルタチオン、フィブリノーゲン関連ペプチド、フィブリノペプチド AおよびB、Tyr-フィブリノペプチド A、(Glu1)-フィブリノペプチド S、フィブリノペプチド B-Thr、フィブロblast生長因子フラグメント1-11、フォリクラーゴナドトロピン放出ペプチド、N-ホルミル化ペプチド、フォロキシミチン、N-(3-(フリル)アクリロイル)ペプチド誘導体、ガラニン、GAP 1-13、胃液抑制ポリペプチド、ガストリン関連ペプチド、および誘導体、ガストリ

ン関連ペプチド、胃腸管ペプチド(例えば、Ala-Trp-Met-Asp-Phe-アミド、ボムペシン、カエルレイン、コレシストキニーネ、ゲラニン、ガストリン、グルカゴン、モチリン、ニューロペプチド K、パンクレアチック・ポリペプチド、パンクレオジミン、Phi-27, セクレチン、バロシン、等)、Gln-Ala-Thr-Val-Gly-Asp-Val-Asn-Thr-Asp-Arg-Pro-Gly-Leu-Leu-Asp-Leu-Lys、(デス-His1, Glu9)-グルカゴン アミド、グルカゴン(1-37)、グルカゴン様ペプチド 1, アルファ-Glu-Ala, Glu-Ala-Glu, Glu-Ala-Glu-Asn, アルファ-Glu-Glu, ガンマ-Glu-Gln, ガンマ-Glu-Gly, PGlu-Gly-Arg-Phe アミド、アルファ-Glu-Gly-Phe, ガンマ-Glu-His, ガンマ-Glu-Leu、アルファ-Glu-アルファ-Lys, ガンマ-Glu-エプシロン-Lys, N-ガンマ-Glu-Phe, PGlu-Ser-Leu-Arg-Trp-アミド、アルファ-Glu-Trp, ガンマ-Glu-Trp, ガンマ-Glu-Tyr, アルファ-Glu-Val, ガンマ-Glu-Val, PGlu-Val-Asn-Phe-Ser-Pro-Gly-Trp-Gly-Thr アミド, A-Glu-Val-Phe、グルタチオンおよび関連ペプチド、グ

ルタチオンスルホン酸、Gly-Ala, Gly-ベーター-Ala, Gly-Ala-Ala, Gly-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala, Gly-Ala-Tyr, Gly-アルファ-アミノ酸、Gly-ガンマ-アミノ酸、Gly-Arg-Ala-Asp-Ser-Pro-Lys, Gly-Arg-Ala-Asp-Ser-Pro-OH, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Arg-Gly-Asp-Asn-Pro-OH, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-OH, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Lys, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-OH, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro, Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro-OH, Gly-Arg-p-ニトロアニリド, Gly-Arg-Gly-Asp, Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, Gly-Asn, Gly-Asp, Gly-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys, Gly-Glu, Gly-Gly-およびこれらの誘導体例えばメチル、エチルまたはベンジルエステルまたはアミド、Gly-Gly-Ala, Gly-Gly-Arg, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Gly-Ile, Gly-Gly-Leu, Gly-Gly-Phe, Gly-Gly-Phe

e-Leu、Gly-Gly-Phe-Leu アミド、Gly-Gly-Phe-Met、Gly-Gly-Phe-Met アミド、Gly-Gly-サルコシン、Gly-Gly-Tyr-Arg、Gly-Gly-Val、Gly-His、Gly-His-Arg-Pro、Gly-His-Gly、Gly-His-Lys、Gly-His-Lys-OH、Gly-Ile、Gly-Leu アミド、Gly-Leu、Gly-Leu-Ala、Gly-Leu-Phe、Gly-Leu-Tyr、Gly-Lys、Gly-Met、Gly-ノルLeu、Gly-ノルVal、Gly-Phe アミド、Gly-Phe、Gly-Phe-Ala、Gly-Phe-Arg、Gly-Phe-Leu、Gly-Phe-Phe、Gly-Pro、Gly-Pro-Ala、Gly-Pro-Arg、Gly-Pro-Arg-Pro、Gly-Pro-Arg-Pro-OH、Gly-Pro-Gly-Gly、Gly-Pro-ヒドロキシ-Pro、Gly-サルコシン、Gly-Ser、Gly-Ser-Phe、Gly-Thr、Gly-Trp、Gly-Tyr アミド、Gly-Tyr、Gly-Tyr-Ala、Gly-Val、Gly-Phe-Ser、グラヌリペリンR、生長ホルモン放出因子およびそのフラグメント、ヘキサ-Ala、ヘキサ-Gly、ヒブリン(Hippuryl)-Arg(Hip-Arg)、ヒブリン-Gly-Gly(Hip-

Gly-Gly)、ヒブリン-His-Leu(Hip-His-Leu)、ヒブリン-Lys、ヒブリン-Phe、ヒルジンおよびそのフラグメント、His-Ala、His-Gly、His-Leu、His-Leu-Gly-Leu-Ala-Arg、His-Lys、His-Phe、His-Ser、His-Tyr、HIV外皮蛋白(gp120)、ヒドラベプチド、p-ヒドロキシヒブリン-His-Leu、ハイパーカルセミア・マリグナンシー因子(1-40)、インシュリン鎖BおよびC、P-イオド-Phe、Ile-Asn、Ile-Pro-Ile、インシュリン様生長因子 I (特にフラグメント1-70)、インシュリン様生長因子 II (特にそのフラグメント33-40)、インターロイキン-1Bフラグメント 163-171、イソトシン、カッシニン(Asp-Val-Pro-Lys-Ser-Asp-AGly-n-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH2)カタカルシン(カルシトニン前駆ペプチド)、Tyr-カタカルシン、ケンブチド、ケントシン、キョウトルフィン、ラミニン ノナベプチド、ラミニン ペンタベプチド、ラミニンペンタベプチド アミド、リュウシリン エンセファリンおよび関連ペプチド、リュウコバイロキニン、Leu-Ala、Leu-ベーター-Ala、Leu-Arg、Leu-Asn、ロイコキニン I (Asp-Pro-Ala-Phe-Asn-Ser-Trp-Gly-NH2) およ

びII、ロイシン-エンセファリン アミド(Leu-エンセファリン アミド) および関連ペプチド、Leu-Gly、Leu-Gly-Gly、Leu-Gly-Phe、Leu-Leu-アミド、Leu-Leu、Leu-Leu-Leuアミド、Leu-Leu-Leu、Leu-Leu-Phe アミド、Leu-Leu-Tyr、Leu-Lys-Lys-Phe-Asn-Ala-Arg-Arg-Lys-Leu-Lys-Gly-Ala-Ile-Leu-Thr-Met-Leu-Ala、Leu-Met、Leu-Met-Tyr-Pro-Thr-Tyr-Leu-Lys、Leu-Phe、Leu-Pro、Leu-Pro-Pro-Ser-Arg、Leu-Ser、Leu-Ser-Phe、Leu-Trp、Leu-Tyr、Leu-Val、ロイコトリエン、Leu-Leu-メチルエステル、ロイペプチン、Leu-Ser-p-ニトロ-Phe-Nle-Ala-Leu メチルエステル、ベーターリポトロピン フラグメント、リトリン、ルテイン化ホルモン放出ホルモンおよび関連ペプチド、リンフォサイト活性化ペンタペプチド、Lys-Ala、Lys-Ala 7-アミド-4-メチルクマリン、Lys-Asp、Lys-Cys-Thr-Cys-Cys-Ala、Lys-Glu-Glu-Ala-Glu、Lys-Gly、Lys-Leu、Lys-Lys、Lys-Met、Lys-Phe、Lys-Pro-Pro-Thr-P

ro-Pro-Pro-Glu-Pro-Glu-Thr、Lys-血清胸腺因子、Lys-Trp-Lys、Lys-Tyr-Trp-Trp-Phe アミド、Lys-Val、マクロファージ 抑制ペプチド(クフトシン フラグメント 1-3、Thr-Lys-Pro)、マガイニン I およびII、肥満細胞脱顆粒化ペプチド、マストバラン、アルファー交接因子、メラニン-濃縮ホルモン、MCDペプチド、アルファー、ベーター、ガンマー、およびデルターメラノサイト刺激ホルモンおよび関連ペプチド、メリチン、メソトシン、Met-ベーター-Ala、Met-Asn-Tyr-Leu-Ala-Phe-Pro-Arg-Met アミド、メチオニン エンセファリンおよび関連ペプチド、Met-Ala、Met-Ala-Ser、Met-Asn、メチオニン-エンセファリン(Met-エンセファリン、Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) および関連ペプチド、メチオニン-エンセファリン アミド(Met-エンセファリン アミド、Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-NH2) および関連ペプチド、Met-Gln-Trp-Asn-Ser-Thr-Thr-Phe-His-Gln-Thr-Leu-Gln-Asp-Pro-Arg-Val-Arg-Gly-Leu-Tyr-Phe-Pro-Ala-Gly-Gly、Met-Glu、Met-Gly、Met-Leu、Met-Leu-Phe、Met-Lys、Met-M

et、メトルファミド、Met-Phe、Met-Pro、Met-Ser、Met-Tyr-Phe アミド、Met-Val、N-メトキシカルボニル-Nle-Gly-Arg、p-ニトロアニリン、メトキシサクシニル-Ala-Ala-Pro-Val、メトキシサクシニル-Ala-Ala-Pro-Val 7-アミド-4-メチルクマリン、Met-ソマトトロピン、軟体動物心臓興奮ペプチド、モルフィセプチン、(Val<sup>3</sup>)-モルフィセプチン、モチリン、MSH-放出抑制因子、ミエリン基礎蛋白またはそのフラグメント、ナフチルアミド-誘導体である種々のペプチド、ベクターナフチル-Ala-Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys-Thr アミド、アルファ-ネオエンドルフィン、ベクターネオエンドルフィン、アルファ-ネウロキニン、ネウロキニン A、(サブスタンス K、ネウロミジン L) および B、ネオエンドルフィン (アルファ: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro、ベータ、等) ネウロメジン B、C、K、U8、U-25 等、ネウロキニン A および B、ネウロペプチド K および Y、ネウロフィシン I および II、ネウロテンシンおよび関連ペプチド、ニトロアニリド ペプチド 誘導体、Nle-Sta-Ala-Sta、ノルLeu-Arg-Phe アミド、オビオイド ペプチド (例えばアドレナール ペプチド E、Ala-Gly-Glu-Gly-Leu-Se

Phe-Met-Arg-Phe アミド、Phe-Phe、Phe-Phe-Phe、Phe-Phe-Phe-Phe、Phe-Phe-Phe-Phe-Phe、Phe-Pro、Phe-Ser-Tyr-Gly-Ala-Glu-Gly-Gln-Arg、Phe-Tyr、Phe-Val、PHI-27、PHM-27、ホスフォルアミドン、フィサラエミン (pGlu-Ala-Asp-Pro-Asn-Lys-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>)、ブレブレンセファリン フラグメント 128-140、プレッシノイン酸および関連ペプチド、Pro-Asn、プロクトリン (Arg-Tyr-Leu-Pro-Thr)、プロレンセファリン、Pro-His-Pro-Phe-His-Phe-Phe-Val-Tyr-Lys、Pro-Ala、Pro-Arg 4-メトキシベクターナフチルアミド、Pro-Asp、プログルミド、Pro-Gly、Pro-Gly-Gly、Pro-ヒドロキシ-Pro、Pro-Ile、Pro-Leu、Pro-Leu-Gly アミド、Pro-Met、Pro-Phe アミド、Pro-Phe、Pro-Phe-Arg 7-アミド-4-メチルクマリン、Pro-Phe-Gly-Lys、Pro-Trp、Pro-Tyr、Pro-Val、環状AMP依存蛋白キナーゼおよびその抑制剤、パイロGlu-Ala-Glu、パイロGlu-Ala、パイロGlu-Ala-Glu、パイ

r-Ser-Pro-Phe-Trp-Ser-Leu-Ala-Ala-Pro-Gln-Arg-Phe アミド、カセインフラグメント、カソモルフィン、N-CBZ-Pro-D-Leu、デルモルフィン、キオオトルフィン、モルフィセプチン (Tyr-Pro-Phe-Pro-NH<sub>2</sub>)、メオルファミド (Tar-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val、アドレノルフィン)、オステオカルシン (特にそのフラグメント 7-19)、オキシトシンおよび関連ペプチド、パンクレアスタチンおよびそのフラグメント、例えば33-49、パンクレアチック ポリペプチド、パンクレオジミン、バラチロイド ホルモンまたはそのフラグメント、特に1-34 および1-84、ペンターAla、ペンターGly、ペンターPhe、ペプスタチン A、ペプチド YY、ペプチド T、ファロイジン、Phe-Ala-Ala-p-ニトロ-Phe-Phe-Val-Leu 4-ビリジルメチルエステル、Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe アミド、Phe-Ala、Phe-Gly、Phe-Gly-Gly、Phe-Gly-Gly-Phe、Phe-Gly-Phe-Gly、Phe-Leu アミド、Phe-Leu、Phe-Leu-Arg-Phe アミド、Phe-Leu-Glu-Glu-Ile、Phe-Leu-Glu-Glu-Leu、Phe-Leu-Glu-Glu-Val、Phe-Met、

ロGlu-Asn-Gly、パイロGlu-Gly-Arg、p-ニトロアニリド、パイロGlu-His-Gly アミド、パイロGlu-His-Gly、パイロGlu-His-Pro アミド、パイロGlu-His-Pro、パイロGlu-Lys-Trp-Ala-Pro、ラナテンシン、レニン基体テトラデカペプチド、N-(アルファ-ラムノピラノシロキシ-ヒドロキシホスフィニル) Leu-Trp、サルコシル-Pro-Arg p-ニトロアニリド、サウバジン、睡眠誘発ペプチド (Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu)、セクレチンおよび関連ペプチド、Ser-Ile-Gly-Ser-Leu-Ala-Lys、Ser-Ser-Ser、セルムサイミック 因子、Ser-Ala、Ser-ベクターAla、Ser-Asn、Ser-Asp、Ser-Asp-Gly-Arg-Gly、Ser-Glu、Ser-Gln、Ser-Gly、Ser-His、Ser-Leu、Ser-Met、Ser-Phe、Ser-Ser-Ser、Ser-Tyr、睡眠誘発ペプチド、ソマスタチンおよび関連ペプチド (例えば、シクロ (p-Trp-Lys-Trh-Phe-Pro-Phe)、ステロイド-発生活性化ポリペプチド、サブスタンス P (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>) および関連ペプチド、各種ペプチドのN-サクシニル

誘導体、シンジファリン-20 (Tyr-D-Met (O)-Gly-Phe-オール)、テントキシン、テトラ-Ala、テトラ-Gly、チオストレプトン、D-ルチオールファン (エンセファリナーゼ抑制剤)、Thr-ベーター-Ala、Thr-Asp、Thr-Leu、Thr-Lys-Pro-Arg、Thr-Ser、Thr-Ser-Lys、Thr-Tyr-Ser、Thr-Val-Leu、テイモボイエチン フラグメント、テイモシン アルファ1およびそのフラグメント、胸腺循環因子、サイロカリシトニン、サイトロロビン放出ホルモン、トシノン酸、トシル化ペプチド、変形生長因子、Tri-Ala、Tri-Ala-メチルエステル、Trp-Ala、Trp-Ala-Trp-Phe アミド、Trp-Glu、Trp-Gly、Trp-Gly-Gly、Trp-His-Trp-Leu-Gln-Leu、Trp-His-Trp-Leu-Gln-Leu-Lys-Pro-Gly-Gln-Pro-Met-Tyr、Trp-His-Trp-Leu-Ser-Phe-Ser-Lys-Gly-Glu-Pro-Met-Tyr、Trp-Leu、Trp-Met-Asp-Phe アミド、Trp-ノル-Leu-Arg-Phe アミド、Trp-Phe、Trp-Trp、Trp-Tyr、タフトシン (Thr-Lys-Pro-Arg) およびそのフラグメント、Tyr-Ala、Tyr-Ala-Gly、Tyr-Ala-Gly-Ala

Ala-Ala-Phe、Val-Asp、Val-Glu、Val-Gln、Val-Glu-Glu-Ala-Glu、Val-Glu-Ser-Ser-Lys、Val-Gly、Val-Gly-Asp-Gln、Val-Gly-Gly、Val-Gly-Ser-Glu、Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly、Val-His-Leu-Thr-Pro、Val-His-Leu-Thr-Pro-Val-Glu-Lys、Val-Leu、Val-Lys、Val-Met、Val-Phe、Val-Pro、Val-Pro-Asp-Pro-Arg、Val-Pro-Leu、Val-Ser、Val-Thr、Val-Trp、Val-Tyr、Val-Tyr-Val、Val-Val、血管作用腸管ペプチドおよび関連ペプチド、バツプレッシン関連ペプチド、バツトシンおよび関連ペプチド、キセノブシン、等。

延長されたポリペプチドは通常、微細構造とは関係なく、蛋白と呼ばれる。本明細書において、この語は概ね、酵素または共酵素、接着-または識別分子、例えばCAMMPまたはOMPまたはレクチン、組織適合性複合体、例えばMHC-IまたはMHC-II、または免疫グロブリン (抗体) -または全ての (生) 化学またはその (分子) 遺伝修飾を意味する。本発明の適用において特に有用なのは、個々の蛋白が非極性残基、例えばアルキル、アシル、アルケノイル、等の鎖で置換される (生)

a-Val-Val-Asn-Asp-Leu、Tyr-Ala-Gly-N-メチル-Phe 2-ヒドロキシエチルアミド、Tyr-Ala-Phe-Met アミド、Tyr-Arg、Tyr-アトリオベプチン I、Tyr-Glu、Tyr-Gly、Tyr-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu、Tyr-Gly-Gly、Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Arg、Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val アミド、Tyr-Gly-Trp-Phe-Phe アミド、Tyr-Leu、Tyr-Phe、Tyr-Phe-Met-Arg-Phe アミド、Tyr-Phe-Phe アミド、Tyr-Pro-Leu-Gly アミド、Tyr-Pro-Phe-Pro アミド、Tyr-Pro-Val-Pro アミド、Tyr-Thr-Gly-Leu-Phe-Thr、Tyr-Tyr-Phe アミド、Tyr-Trp-Ala-Trp-Phe アミド、Tyr-Trp-Ala-Trp-Phe メチルアミド、Tyr-Tyr-Leu、Tyr-Tyr-Phe、Tyr-Tyr-Tyr、Tyr-Tyr-Tyr メチルエステル、Tyr-Tyr-Tyr-Tyr、Tyr-Val アミド、Tyr-Val、Tyr-Val-Gly、ウロジラチン、ウロテンシン I、パロシン、Val-Ala、Val-Ala p-ニトロアニリド、Val-

化学的修飾である；しかしこれは厳密な限定ではない。

酵素は触媒的活性蛋白である。酵素は一般にこれらの基礎的機能に基いて分類される。本発明において最も重要な酵素を以下に示す (E. C. 番号をカッコ内に記す) :

酸化還元酵素、例えば：アルコールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 1)、アルコールデヒドロゲナーゼ (NADP 依存) (1. 1. 1. 2)、グリコールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 6)、グリセロホスフェートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 8)、キシルロースリダクターゼ (1. 1. 1. 10)、ポリオールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 14)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 14)、ミオ-イノシトールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 18)、ウリジン 5'-ジホスフォグルコースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 22)、グリオキサレートリダクターゼ (1. 1. 1. 26)、ラクテートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 27)、ラクテートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 28)、グリセレートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 29)、ベーターヒドロキシブチレートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 30)、ベーターヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 35)、マレートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 37)、マレート酵素 (1. 1. 1. 40)、イソシトリックデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 42)、6-ホスフォグルコネートデヒドロゲ

ナーゼ (1. 1. 1. 44)、グルコースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 47)、ペクターガラクトースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 48)、グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 49)、3アルファーヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 50)、3ペクターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 51)、3アルファ、2ペクターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 53)、3-ホスフォグリセレートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 95)、フコースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 122)、ラクテートデヒドロゲナーゼ (シトクローム) (1. 1. 2. 3)、グルコースオキシダーゼ (1. 1. 3. 4)、コレステロールオキシダーゼ (1. 1. 3. 6)、ガラクトースオキシダーゼ (1. 1. 3. 9)、アルコールオキシダーゼ (1. 1. 3. 13)、グリコレートオキシダーゼ (1. 1. 3. 15)、コリンオキシダーゼ (1. 1. 3. 17)、グリセロール-3-ホスフェートオキシダーゼ (1. 1. 3. 21)、キサントニンオキシダーゼ (1. 1. 3. 22)、アルコールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 99. 8)、フルクトースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 99. 11)、ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ (1. 2. 1. 1)、ホルメートデヒドロゲナーゼ (1. 2. 1. 2)、アルデヒドデヒドロゲナーゼ (1. 2. 1. 5)、グリセルアルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (1.

2. 1. 12)、ガバーゼ (1. 2. 1. 16)、ビルベートオキシダーゼ (1. 2. 3. 3)、オキサレートオキシダーゼ (1. 2. 3. 4)、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (1. 3. 3. 1)、リボオキシダーゼ (1. 3. 11. 12)、アラニンデヒドロゲナーゼ (1. 4. 1. 1)、グルタミックスデヒドロゲナーゼ (1. 4. 1. 3)、グルタメートデヒドロゲナーゼ (NADP) (1. 4. 1. 4)、L-アミノ酸オキシダーゼ (1. 4. 3. 2)、D-アミノ酸オキシダーゼ (1. 4. 3. 3)、モノアミノオキシダーゼ (1. 4. 3. 4)、ジアミノオキシダーゼ (1. 4. 3. 6)、ジヒドロフォレートリダクターゼ (1. 5. 1. 3)、5, 10-メチレンテトラヒドロフォレートデヒドロゲナーゼ (1. 5. 1. 5)、サッカロビンデヒドロゲナーゼ NAD+ (1. 5. 1. 7)、オクトビンデヒドロゲナーゼ (1. 5. 1. 11)、サルコシンオキシダーゼ (1. 5. 3. 1)、サルコシンデヒドロゲナーゼ (1. 5. 99. 1)、グルタチオンリダクターゼ (1. 6. 4. 2)、フェリドキシシン-NADP+リダクターゼ (1. 6. 7. 1)、NADPH-FMN オキシドリダクターゼ (1. 6. 99. 1)、チトクローム C リダクターゼ (1. 6. 99. 3)、NADH-fm n オキシドリダクターゼ (1. 6. 99. 3)、ジヒドロプテリジン リダクターゼ (1. 6. 99. 7)、ウリカーゼ (1. 7. 3. 3)、ジアフォラーゼ (1.

8. 1. 4)、リボアミドデヒドロゲナーゼ (1. 8. 1. 4)、チトクロームオキシダーゼ (1. 9. 3. 1)、ナイトレートリダクターゼ (1. 9. 6. 1)、フェノラーゼ (1. 10. 3. 1)、セルロプラスミン (1. 10. 3. 2)、アスコルベートオキシダーゼ (1. 10. 3. 3)、NADHペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 1)、カタラーゼ (1. 11. 1. 6)、ラクトペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 7)、ミエロペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 7)、ペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 7)、グルタチオンペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 9)、クロロペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 10)、リボオキシダーゼ (1. 13. 1. 12)、プロトカテクエート 3, 4-ジオキシゲナーゼ (1. 13. 11. 3)、ルシフェラーゼ (ツチボタル) (1. 13. 12. 7)、サリシレートヒドロキシラーゼ (1. 14. 13. 7)、p-ヒドロキシベンゾエートヒドロキシラーゼ (1. 14. 13. 2)、ルシフェラーゼ (細菌由来) (1. 14. 14. 3)、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ (1. 14. 16. 1)、ドーバミン-ペクターヒドロキシラーゼ (1. 14. 17. 1)、チロシナーゼ (1. 14. 18. 1)、スーパーオキシドジスムターゼ (1. 15. 1. 1)、フェレドキシン-NADPリダクターゼ (1. 18. 1. 2)、等。トランスフェラーゼ、例えば：カテコリック-オ-メチルトランスフェラーゼ (2. 1. 1. 6)、フェニルエタ

ノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (2. 1. 1. 28)、アスパルテート-トランスカルバミラーゼ (2. 1. 3. 2)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (2. 1. 3. 3)、トランスケトラーゼ (2. 2. 1. 1)、トランスアルドラーゼ (2. 2. 1. 2)、コリンアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 6)、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 7)、ホスフォトランスアセチラーゼ (2. 3. 1. 8)、クロロアムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 28)、カナマイシン 6'-アセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 55)、ゲンタマイシンアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 60)、トランスグルタミナーゼ (2. 3. 2. 13)、ガンマーグルタミルトランスフェラーゼ (2. 3. 2. 2)、ホスフォリラーゼ A (2. 4. 1. 1)、ホスフォリラーゼ B (2. 4. 1. 1)、デキストランサッカラーゼ (2. 4. 1. 5)、サッカロース-ホスフォルナーゼ (2. 4. 1. 7)、グリコゲンシンナーゼ (2. 4. 1. 11)、ウリジン 6'-ージホスフォグルクロニルトランスフェラーゼ (2. 4. 1. 17)、ガラクトシル-トランスフェラーゼ (2. 4. 1. 22)、ヌクレオチド-ホスフォリラーゼ (2. 4. 2. 1)、オロチジン-5'-モノホスフェートパイロホスフォリラーゼ (2. 4. 2. 10)、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (2. 5. 1. 18)、グルタミン-オ

キサレートトランスアミナーゼ (2. 6. 1. 1)、グルタミク-ビルベ-ト トランスアミナーゼ (2. 6. 1. 2)、ガバーゼ (2. 6. 1. 19)、ケトキナーゼ (2. 7. 1. 1)、ガラクトキナーゼ (2. 7. 1. 6)、フルクトース-9-ホスフェート キナーゼ (2. 7. 1. 11)、グルコネート キナーゼ (2. 7. 1. 12)、ホスフォリブキナーゼ (2. 7. 1. 19)、NAD キナーゼ (ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド キナーゼ) (2. 7. 1. 23)、グリセロキナーゼ (2. 7. 1. 30)、コリンキナーゼ (2. 7. 1. 32)、プロテイン キナーゼ (3' : 5' - 環状-AMP 依存) (2. 7. 1. 37)、ホスホリラーゼ キナーゼ (2. 7. 1. 38)、ビルベ-ト キナーゼ (2. 7. 1. 40)、フルクトース-9-ホスフェート キナーゼ (パイロホスフェート 依存) (2. 7. 1. 50)、アセテート キナーゼ (2. 7. 2. 1)、カルバメートキナーゼ (2. 7. 2. 2)、3-ホスフォグリセリクホスホキナーゼ (2. 7. 2. 3)、クレアチンホスホキナーゼ (2. 7. 3. 2)、等。

トランスベプチダーゼ、例えば：エステラーゼ (3. 1. 1. 1)、リパーゼ (3. 1. 1. 3)、ホスホリパーゼ A (3. 1. 1. 4)、アセチルエステラーゼ (3. 1. 1. 6)、コリンエステラーゼ、アセチル (3. 1. 1. 7)、コリンエステラーゼ、ブチリル

(3. 1. 1. 8)、ペクチンエステラーゼ (3. 1. 1. 11)、コレステロール エステラーゼ (3. 1. 1. 13)、グリオキサラーゼ i i (3. 1. 2. 6)、ホスファターゼ、アルカリン (3. 1. 3. 1)、ホスファターゼ 酸 (3. 1. 3. 2)、5'-ヌクレオチダーゼ (3. 1. 3. 5)、3'-ヌクレオチダーゼ (3. 1. 3. 6)、グルコース-6-ホスファターゼ (3. 1. 3. 9)、フルクトース-1, 6-ジホスファターゼ (3. 1. 3. 11)、フィターゼ (3. 1. 3. 26)、ホスフォジエステラーゼ i (3. 1. 4. 1)、グリセロホスホリルコリン (3. 1. 4. 2)、ホスホリパーゼ C (3. 1. 4. 3)、ホスホリパーゼ D (3. 1. 4. 4)、デオキシリボヌクレアーゼ i (3. 1. 4. 5)、デオキシリボヌクレアーゼ i i (3. 1. 4. 6)、リボヌクレアーゼ N1 (3. 1. 4. 8)、スフィンゴミエリナーゼ (3. 1. 4. 12)、ホスフォジエステラーゼ 3' : 5' - 環状 (3. 1. 4. 17)、ホスフォジエステラーゼ I i (3. 1. 4. 18)、エンドヌクレアーゼ (3. 1. 4. 21)、リボヌクレアーゼ A (3. 1. 4. 22)、リボヌクレアーゼ B (3. 1. 4. 22)、3'-ホスフォジエステラーゼ 2' : 3' - 環状、ヌクレオチド (3. 1. 4. 37)、スルファターゼ (3. 1. 6. 1)、コンドロー-4-スルファターゼ (3. 1. 6. 9)、コンドロー-6-スルファターゼ (3. 1. 6. 1

0)、リボヌクレアーゼ T2 (3. 1. 27. 4)、リボヌクレアーゼ T1 (3. 1. 27. 3)、リボヌクレアーゼ U2 (3. 1. 27. 4)、ヌクレアーゼ (3. 1. 30. 1)、ヌクレアーゼ、(マイクロコセス由来) (3. 1. 31. 1)、アルファ-アミラーゼ (3. 2. 1. 1)、ベクター-アミラーゼ (3. 2. 1. 2)、アミログルコシダーゼ (3. 2. 1. 3)、セルラーゼ (3. 2. 1. 4)、ラミナリナーゼ (3. 2. 1. 6)、デキスロラーゼ (3. 2. 1. 11)、キチナーゼ (3. 2. 1. 14)、ペクチナーゼ (3. 2. 1. 15)、リソザイム (3. 2. 1. 17)、ネウラミニダーゼ (3. 2. 1. 18)、アルファ-グルコシダーゼ、マルターゼ (3. 2. 1. 20)、ベクター-グルコシダーゼ (3. 2. 1. 21)、アルファ-ガラクトシダーゼ (3. 2. 1. 22)、ベクター-ガラクトシダーゼ (3. 2. 1. 23)、アルファ-マンノシダーゼ (3. 2. 1. 24)、ベクター-マンノシダーゼ (3. 2. 1. 25)、インベルターゼ (3. 2. 1. 26)、トレハラーゼ (3. 2. 1. 28)、ベクター-N-アセチルグルコサミニダーゼ (3. 2. 1. 30)、ベクター-グルコニダーゼ (3. 2. 1. 31)、ヒアルロニダーゼ (3. 2. 1. 35)、ベクター-キシロシダーゼ (3. 2. 1. 37)、ヘスベリジナーゼ (3. 2. 1. 40)、プルラーゼ (3. 2. 1. 41)、アルファ-フコシダーゼ (3. 2. 1. 51)、マイコデキスト

ラーゼ (3. 2. 1. 61)、アガラーゼ (3. 2. 1. 81)、エンドグリコシダーゼ F (3. 2. 1. 96)、エンド-アルファ-N-アセチルガラクトサミニダーゼ (3. 2. 1. 97)、NADアーゼ (ニコチンアミド アデニン グリコベプチダーゼ) F (3. 2. 2. 5)、ジヌクレオチダーゼ (3. 2. 2. 18)、チオグルク (3. 2. 3. 1)、s-アデノシルホモシステイン-ヒドラーゼ (3. 3. 1. 1)、ロイシン-アミノベプチダーゼ、(シトゾール由来) (3. 4. 11. 1)、ロイシン-アミノベプチダーゼ、ミクロソマル (3. 4. 11. 2)、パイログルタメート-アミノベプチダーゼ (3. 4. 11. 8)、カルボキシベプチダーゼ a (3. 4. 12. 2)、カルボキシベプチダーゼ B (3. 4. 12. 3)、プロリダーゼ (3. 4. 13. 9)、カテプシン C (3. 4. 14. 1)、カルボキシベプチダーゼ W (3. 4. 16. 1)、カルボキシベプチダーゼ A (3. 4. 17. 1)、カルボキシベプチダーゼ B (3. 4. 17. 2)、アルファ-キモトリプシン (3. 4. 21. 1)、ベクター-キモトリプシン (3. 4. 21. 1)、ガンマー-キモトリプシン (3. 4. 21. 1)、デルター-キモトリプシン (3. 4. 21. 1)、トリプシン (3. 4. 21. 4)、トリロンピン (3. 4. 21. 5)、プラスミン (3. 4. 21. 7)、カリクレイン (3. 4. 21. 8)、エンテロキナーゼ (3. 4. 21. 9)、パンクレアス由来

エラスターゼ (3, 4, 21, 11)、プロテアーゼ (スブチリシン) (3, 4, 21, 14)、ウロキナーゼ (3, 4, 21, 31)、ロイコサイト由来エラスターゼ (3, 4, 21, 37)、カテプシン B (3, 4, 22, 1)、パバイン (3, 4, 22, 2)、フィチン (3, 4, 22, 3)、プロモ-エライン (3, 4, 22, 4)、キモパバイン (3, 4, 22, 6)、クロストリバイン (3, 4, 22, 8)、プロテイナーゼ A (3, 4, 22, 9)、ペプシン (3, 4, 23, 1)、レニン (3, 4, 23, 4)、カテプシン D (3, 4, 23, 5)、プロテアーゼ (アスベルギロペプチダーゼ) (3, 4, 23, 6)、コラゲナーゼ (3, 4, 24, 3)、コラゲナーゼ (3, 4, 24, 8)、ビンギナイン (3, 4, 99, 18)、レニン (3, 4, 99, 19)、ウロキナーゼ (3, 4, 99, 26)、アスバラギナーゼ (3, 5, 1, 1)、グルタミナーゼ (3, 5, 1, 2)、ウレアーゼ (3, 5, 1, 5)、アシラーゼ i (3, 5, 1, 14)、コリルグリシンヒドロラーゼ (3, 5, 1, 24)、ウレアーゼ (ATP-加水分解) (3, 5, 1, 45)、ベニシリナーゼ (3, 5, 2, 6)、セファロスポリナーゼ (3, 5, 2, 8)、クレアチニナーゼ (3, 5, 2, 10)、アルギナーゼ (3, 5, 3, 1)、クレアチナーゼ (3, 5, 3, 3)、グアナーゼ (3, 5, 4, 3)、アデノシン-デアミナーゼ (3, 5, 4, 4)、5'-アデニ

レート 酸デアミナーゼ (3, 5, 4, 6)、クレアチニン デイミナーゼ (3, 5, 4, 21)、アノルガニック パイロホスファターゼ (3, 6, 1, 1)、アデノシン 5'-トリホスファターゼ (3, 6, 1, 3)、アピラーゼ (3, 6, 1, 5)、パイロホスファターゼ、ヌクレオチド (3, 6, 1, 9)、等。

リアーゼ、例えば：ビルベート-デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 1)、オキサレート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 2)、オキサールアセテート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 3)、グルタミック デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 15)、オルニチン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 17)、リシン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 18)、アルギニン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 19)、ヒスチジン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 22)、オロチジン 5'-モノホスフェート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 23)、チロシン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 25)、ホスフォ (エノール) ビルベート カルボキシラーゼ (4, 1, 1, 31)、リブローズ-1, 5-ジホスフェート カルボキシラーゼ (4, 1, 1, 39)、フェニルアラニン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 53)、ヒドロキシマンデロニトリルエリアーゼ (4, 1, 2, 11)、アルドラーゼ (4, 1, 2, 13)、N-アセチルネウラミン酸 アルドラーゼ (4, 1, 3, 3)、等。シトレート リアーゼ (4, 1, 3,

6)、シトレート シンターゼ (4, 1, 3, 7)、トリプトファンナーゼ (4, 1, 99, 1)、カルボニックアンハイドラーゼのイソザイム (4, 2, 1, 1)、フマラーゼ (4, 2, 1, 2)、アコニターゼ (4, 2, 1, 3)、エノラーゼ (4, 2, 1, 11)、クロトナーゼ (4, 2, 1, 17)、デルター-アミノ-レブリンナーゼ デハイドラターゼ (4, 2, 1, 24)、コンドロイチナーゼ ABC (4, 2, 2, 4)、コンドロイチナーゼ AC (4, 2, 2, 5)、ペクトリアーゼ (4, 2, 2, 10)、アスパルターゼ (4, 3, 1, 1)、ヒスチダーゼ (4, 3, 1, 3)、フェニルアラニン アンモニアーリアーゼ (4, 3, 1, 5)、アルギニノサクシネート リアーゼ (4, 3, 2, 1)、アデニロサクシネート リアーゼ (4, 3, 2, 2)、グリオキサラーゼ II (4, 4, 1, 5)、イソメラーゼ、例えば：リブローズ-5'-ホスフェート 3-エピメラーゼ (5, 1, 3, 1)、ウリジン 5'-ジホスフォガラクトース 4-エピメラーゼ (5, 1, 3, 2)、ムタロターゼ (5, 1, 3, 3)、トリオセホスフェート イソメラーゼ (5, 3, 1, 1)、ホスフォリボイソメラーゼ (5, 3, 1, 6)、ホスフォマンノース イソメラーゼ (5, 3, 1, 8)、ホスフォグルコース イソメラーゼ (5, 3, 1, 9)、タウトメラーゼ (5, 3, 2, 1)、ホスフォグルコムターゼ (5, 4, 2, 2)、リガーゼ、例えば：アミノアシル- $\epsilon$ R

NA シンセターゼ (6, 1, 1),  $\epsilon$ -アセチルコエンザイム A シンセターゼ (6, 2, 1, 1)、サクシニック チオキナーゼ (6, 2, 1, 4)、グルタミシン シンセターゼ (6, 3, 1, 2)、ビルベートカルボキシラーゼ (6, 4, 1, 1)、等。

以下は、その他の中で、プロテアーゼに関する：アミノペプチダーゼ M, アミノ酸-アリアルアミダーゼ、プロモ-エライン、カルボキシペプチダーゼ A、カルボキシペプチダーゼ B, カルボキシペプチダーゼ P, カルボキシペプチダーゼ Y, カテプシン C, キモトリプシン、コラゲナーゼ、コラゲナーゼ/ジスパーゼ、ジスパーゼ、エラスターゼ、エンドプロテイナーゼ A r g - c, エンドプロテイナーゼ A s p - n 配列決定グレード、エンクロプロテイナーゼ G l u - c (プロテイナーゼ v 8), エンドプロテイナーゼ G l u - c 配列決定グレード、エンドプロテイナーゼ L y s - c, エンドプロテイナーゼ L y s - c 配列決定グレード、エンドプロテイナーゼ、因子 X a, フィチン、カリクレイン、ロイシン-アミノペプチダーゼ、パバイン、ペプシン、プラスミン、プロナーゼ、プロテイナーゼ K, プロテイナーゼ V 8, (エンドプロテイナーゼ G l u - c), パイログルタメート-アミノペプチダーゼ、パイログルタメート-アミノペプチダーゼ、制限プロテアーゼ ファクター X a, サブチリシン、サーモリシン、トロンビン、トリプシン、等。



本発明の共酵素は酵素の働きを助ける全ての物質である。生物学的に重要な共酵素は、例えば、アセチルコエンザイム A、アセチルピリジノーアデニンージヌクレオチド、コエンザイム A、フラビン-アデニンージヌクレオチド、フラビン-モノヌクレオチド、NAD、NADH、NADP、NADPh、ニコチンアミド-モノヌクレオチド、s-バロミトイルコエンザイム A、ピリドキサル-5'-リン酸、等。

他の種類の蛋白で、本発明において重要なものは、レクチンである。植物の、そして時に動物の、組織はレクチンの適当な源である：特に便利な源は、アブラスプレガリウス (*Abrus precatorius*)、アガリガス・ビスポルス (*Agaricus bisporus*)、アグロステンマ・ジタゴ (*Agrostemma githago*)、アングラ・アングラ (*Anguilla anguilla*)、アラキス・ヒポガエア (*Arachis hypogaea*)、アルトガルプス・インテグリフォリア (*Artocarpus integrifolia*)、バンデイラエア・シンプリシフォリア (*Bandeiraea simplicifolia*) BS-I および BS-II、(グリフォニア・シンプリシフォリア (*Griffonia simplicifolia*))、バンルラ・プルプレア (*Banhlula purpurea*)、カラガナ・アルボレスセンス (*Caragana arbore*

*scens*)、シサー・アリエチナム (*Cicer arietinum*)、カナバリア・エンシフォルミス (*Canavalia ensiformis*) (ジャック豆)、カラガナ・アルボレスセンス (*Caragana arborescens*) (シベリア豆の木)、コジウム・フラギル (*Codium fragile*) (緑藻類)、コンカナバリナ (*Concanavali*n) A (コン (Con) A)、シチサス・スコパリウス (*Cytisus scoparius*)、ダツラ・ストラモニウム (*Datura stramonium*)、ドリコス・ビフォルス (*Dolichos biflorus*)、エリシリナ・コラロデンドロン (*Erythrina corallodendron*)、ユーオニムス・ユーロベウス (*Euonymus europaeus*)、ゲロニウム・マルチフロム (*Gelonium multiflorum*)、グリシン・マックス (*Glycine max*) (大豆)、グリフォニア・シンプリシフォリア (*Griffonia simplicifolia*)、ヘリクス・アスペルサ (*Helix aspersa*) (庭カタツムリ)、ヘリクス・ポマチア (*Helix pomatia*) (エスカルゴ)、ラブルナム・アルビナム (*Laburnum alpinum*)、ラシルス・オドラトス (*Lathyrus odoratus*)、レンズ・クリナリス (*Lens culinaris*) (レンズ豆)、リムルス

ポリフェムス (*Limulus polyphemus*)、リコベルシコン・エスクレンタム (*Lycopersicon esculentum*) (トマト)、ロータス・テトラゴノロブス (*Lotus tetragonolobus*)、ルッファ・エジプチアカ (*Luffa aegyptiaca*)、マクフル・ポミフェラ (*Maclura pomifera*) (オサガ・オレング)、モモルジカ・カランチア (*Momordica charantia*) (ビター・ビアー・メロン)、ナジャ・モカムビク (*Naja mocambique*) (モザンビカン・コブラ)、ナジャ・ナジャ・カウチア (*Naja Naja kaouthia*)、マイコプラズマ・ガリセプチカ (*Mycoplasma gallisepticum*)、ペルソ・アメリカナ (*Persea americana*) (アボカド)、ファソラス・コシネウス (*Phaseolus coccineus*) (豆)、ファセルス・リメンシス (*Phaseolus limensis*)、ファセルス・ルナタス (*Phaseolus lunatus*)、ファセルス・バルガリス (*Phaseolus vulgaris*)、フィトラクガ・アメリカナ (*Phytolacca americana*)、シュウドモナス・アルギノサ (*Pseudomonas aeruginosa*) PA-I、ピスム・サチブム (*Pisum sativum*) (豆)、プチロタ・ブルモサ (*Ptiliota*

*plumosa*) (紅藻類)、プソフォカルプス・テトラゴノロブス (*Psophocarpus tetragonolobus*) (翼果豆)、リシナス・コムニス (*Ricinus communis*) (カストール豆)、ロビニア・シュウドアカシア (*Robinia pseudoacacia*) (ニセアカシア、黒ニセアカシア)、サムブカス・ニグラ (*Sambucus nigra*) (クレマチス)、サボナリア・オフィシナリス (*Saponaria officinalis*)、ソラナム・ツベロスム (*Solanum tuberosum*) (ポテト)、ソフォラ・ジャポニカ (*Sophora japonica*)、テトラゴノロブス・プルプレアス (*Tetragonolobus purpureus*) (翼果またはアスバラガス豆)、(ロータス・テトラゴノロブス)、トリチガム・バルガリス (*Triticum vulgare*) (小麦細莖)、ウレクス・ユーロベウス (*Ulex europaeus*)、ビシア・ファバ (*Vicia faba*)、ビシア・サチバ (*Vicia sativa*)、ビシア・ビロサ (*Vicia villosa*)、ビグナ・ラジアタ (*Vigna radiata*)、ビスカム・アルBUM (*Viscum album*) (ヤドリギ)、ウィステリア・フロリブンダ (*Wisteria floribunda*)、等。

さらに興味深い蛋白は、例えば、組織-プラスミノー

ゲン、インシュリン、カリクレイン、ケラチン、キニンゲン、ラクトチリン、ラミナリン、ラミニン、アルファ2-マクログロブリン、アルファ1-ミクログロブリン、F2-ミクログロブリン、高密度リポプロテイン、基礎ミエリン-プロテイン、ミオグロビン、ニューロフィラメント 1、11、および111、ニューロテンシン、オキシトシン、パンクレアチック オンコフォエタール

アンチゲン、バルブアルブミン、プラスミノゲン、プレートレット ファクター 4、ボークウィード アンチビラル プロテイン、ボルフビリノーゲン、プレアルブミン、プロステート スペシフィック アンチゲン、プロタミン スルフェート、プロテイン C、プロテイン C 活性化剤、プロテイン S、プロトロンビン、レチノール結合プロテイン、S-100プロテイン、プレグナンシー プロテイン-1、血清アミロイド A、血清アミロイド P 成分、テナシン、テストステロン-エストラジオール結合グロブリン、チオレドキシン、トロンビン、トロンボシチン、ベータートロンボグロブリン、トロンボプラスチン、甲状腺からのミクロソマルアンチゲン、甲状腺刺激ホルモン、チロキシン結合グロブリン、トランスコルチン、トランスフェリン、ユビキチン、ビメンチン、ピンクリン、ビトロネクチン、等。

本発明に薬剤として使用しうるヒトおよび動物のホルモンのいくつかの典型的な例は、例えば、アセチルコリン、アドレナリン、アドレノコルチコトリックホルモ

ン、アンギオテンシン、抗利尿性ホルモン、コレシストキニン、コリオニック ゴナドトリピン、コルチコトリピン A、ダナゾール、ジエチルスチルベストロール、ジエチルスチルベストロール グルクロニド、13、14-ジヒドロ-15-ケート-プロスタグランジン、1-(3'、4'-ジヒドロキシフェニル)-2-アミノエタノール、5、6-ジヒドロキシトリプトアミン、エピネフリン、フォリクル刺激ホルモン、ガストリン、ゴナドトロピン、ベータ-ハイポファミン、インシュリン、ジュベニルホルモン、6-ケート-プロスタグランジン、15-ケート-プロスタグランジン、LTH、黄体形成ホルモン放出ホルモン、黄体刺激性ホルモン、アルファ-メラノサイト刺激ホルモン、ガンマ-メラノサイト刺激ホルモン、5-メラノサイト刺激ホルモン、ノルアドレナリン、ノルエピネフィリン、オキシトシン、パラチロイドホルモン、パラチロイド物質、プロラクチン、プロスタグランジン、セクレチン、ソマトスタチン、ソマトトロピン (STH)、チモシン アルファ1、チロカルシトニン、サイログロブリン、サイロイド刺激ホルモン、サイロトリック ホルモン、サイロトロピン放出ホルモン、3、3'、5-トリイオドサイロアセチルアシド、3、3'、5-トリイオドサイロニン、TSH、バソプレッシン、等。

エストロゲンはほぼ18炭素原子と1個の不飽和(芳香)環を有するステロイドホルモンである。最も重要な

エストロゲンの中には、例えば、クロロトリアニセン、ジェンセストロール、ジエチルスチルボエストロール、ジエチルスチルボエストロール-ジプロピオネート、ジエチルスチルボエストロールジスルフェート、ジメストロール、エストラジオール、エストラジオールベンゾエート、エストラジオールウンデシレート、エストリオールサクシネート、エストロン、エチングレストラジオール、ネキシエストロール、ネストラノール、エストラジオールバレレート、エストリオールおよびキネストロール。

ゲスタゲンは典型的な合成ホルモンで、主にプロゲステロン様の特性を有する；この類に属する最も重要な薬剤はアリルエストレノール、クロロマジノナセテート、ジメチステロン、エチステロン、ヒドロキシプロゲステロン-カプロエート、リンエストレノール、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロン-アセテート、メゲストロールアセテート、メチロエストレノロン、ノルエチステロン、ノルエチステロン-アセテート、およびノルゲストレル。

薬剤はまた生物学的抽出物でも良い。生物学的および/または薬学的に活性な抽出物の源としては、以下のものが記述するに値する：例えば、アセトバクター パステウリアナム、アコカンセラ ウアバイオ カセル、エスクルス ヒッポカスタナム、アンミ ビスナガ ラム、アンビ ハスカ、アボシナム カナビウム、アルスロ

ボトリス スベバ バル、オリゴスポラ (ATCC 11572)、アトロバ ベラドンナ、バシルス レンタス、バシルス ポリミキサ、バシルス スファエリクス、カスチロア エラスチカ セルブ、コンドロデンドロントメントサム (アンビ ハスカ)、コンバラリア マジャリス、コロニラー 酵素、コリネバクテリウム ハギイ (ATCC 7005)、コリネバクテリウム シンプレックス、クブラリア ルナータ (ワッカー) ポアジン、シリンドロカルボン ラジコラ (ATCC 11011)、シナラ スコリムス、ダツラ メテル、ジダイメラ、ジギラニダーゼ、ジギタリス ラナタ、ジギタリス プルブレア、ドボイシア、フラボバクテリウム デヒドロゲナンス、フサリウム エキシキセチ サツカルド、ヒオシアムス ニガー、ジャボランジー葉 (P. ミクロフィリス スタンプ)、ミクロモノスポラブルブレア U、エキノスポラ、ペシロマイセス バリオチバイニエル バー、抗生物質、ペニシリウム クリソゲナム ソム、ペニシリウム ノクタム ウェストリング、ペニシリウム バツラム、ローウオルフィア セルペンチナ ベンス、リゾプス アルヒザス フィッシャー (ATCC 11145)、サッカロミセス セレピシア、シゾミセチス ATCC-7063、シラ マリチマ L、シラレナーゼ、セプトミキサ アフィニス (ATCC 6737)、シリバム マリアナム ゲーテン、ストレプトマイセス アンボファシエンス、ストロフ

ァンタスグラタス、ストロファンタス コンベ、セベチ  
ア ベルビアナ、ビンカ マイナー し、ビンカ ロ  
セア、等。

特に断らない限り、全ての物質、界面活性剤、脂質、  
薬剤または付加剤で、1または数個のキラールな炭素原  
子を有するものは、ラセミ混合物としても光学的に純粋  
なエナンチオマーとしても使用することができる。

働いている原理

透過障壁を通じての薬剤の輸送は、以下の基本基準を  
充足する担体によって仲介されることができる：

(1) 担体は、例えば、皮膚の中にまたは皮膚を通じて  
体表面からそれらを障壁の中またはそれを通じて、また  
は葉の表面から葉の深部へ、または障壁の一方から他方  
へ、移動させる勾配を、経験するかまたは形成すべきで  
ある；

(2) 障壁中で担体が受ける、障壁による透過に対する  
抵抗は、輸送力に対してできるだけ小さくあるべきであ  
る；

(3) 担体は、透過の際それによって担持する薬剤を制  
御不能な状態で喪失することなく障壁の中にまたは障壁  
を通じて透過することができるべきである。

さらに、担体は好ましくは、薬剤作用の効率および一  
時的進展に関してとともに、薬剤の分布の制御ができる  
べきである。これらは物質を障壁の深さに、そして障壁  
を越えてもたらし、もし望むならば、および／または、

らない。

径そしてさらに、変形性は、本発明の超分子集合の最  
適化の基準を与える。変形性の指標として、個々の担体  
の突出形成能力が、全ての関連する系のパラメータの関  
数として研究された。(しばしば実用上は、制御しうる  
適用上の問題となる変数のみ考察すれば十分である。本  
発明の実施例は、従って、脂質小胞をまたは小胞透過を  
減少させるのに影響する末端活性物質の濃度および絶対  
担体濃度の変動にのみ関連する。)これは、例えば、経  
皮および経外皮輸送についてとともに肺胞を通じての、  
髪への、ゲルへの、そして同様の薬剤の輸送についても  
正しい。

第3の点については、担体、薬剤および付加物の選択  
とともに適用される担体量または濃度も全て何らかの役  
割を演ずる。多くの場合、低投与量は主に表面処理とな  
る：かかる場合、貧水性物質は、透過障壁の非極性領  
域(例えば、上皮膜)にその存在がほぼ限定される；高  
い溶解性を有しそして容易に担体から拡散しうる薬剤は、  
担体粒子の分布と異なる分布を達成しうる；かかる物質  
にとっては、トランスフェルソームの膜の透過性もまた  
重要である。担体を離れ、障壁内に移動する傾向を有す  
る末端活性物質は、部分的に異なる担体組成等をもたら  
す。これらの相互依存性は、それぞれ個々の処方の前に  
考え考慮されなければならない。簡単な担体小胞がトラ  
ンスフェルソームとなる一連の条件の検討において、以

かかる輸送を促進することができるべきである。最後に  
なるが重要なことは、かかる担体は、少なくとも適当な  
状態下で、到達または処理されうる細胞、組織部分、器  
官および／または身体の部分のタイプとともに、活動の  
範囲そして深さに影響すべきである。

第1の点については、化学的勾配が特に生物学的適用  
において有利である。特に適当なのは、物理化学的勾配、  
例えば(脱)水和圧(湿度勾配)または適用部位と活動  
部位の間の濃度の違いである；しかし、熱の勾配ととも  
に電場または磁場もこの観点から興味深い。技術的適用  
において、外部的に適用される圧または存在する静水圧  
差もまた重要である。

第2の条件を充足するために、担体は顕微鏡的に十分  
‘流動的’でなければならない；これは透過障壁中の障  
害を容易に越えることを可能にする。

透過抵抗は担体粒径が小さくなるにつれて減少する効  
果である。しかしまた担体を移動させる力もしばしば透  
過粒子、小粒または小胞の径に依存する；輸送圧が径に  
依存しないとき、対応する力もまた概して担体径の減少  
につれて減少する。これは輸送効率と、担体径との相関関  
係を複雑にし、しばしば選択した担体および／または薬  
剤の組成に依存して極大値を示す。

分子集合の場合、透過抵抗は多くは担体の物理的順応  
性および変形性により決定されるが、全調剤の粘度も重  
要である。前者は十分高く、後者は十分低くなければな

下の経験則が適用される：

(1) 第1に、担体小胞が末端活性物質によって可溶化  
されるように条件が決定される。この臨界点において、  
小胞は永続的に形成されそして変形されるという事実に  
より、最大に変形可能である。同時に、しかし、これら  
はまた不安定で、水溶性物質を保持も輸送もできない。

(2) 次に、担体の組成または濃度は、系中の末端活  
性を減少させることにより、小胞の安定性も小胞の変形  
性も十分に高くなるように合わされる；これはまたかか  
る担体の透過能力の充足を達成する。本明細書において  
安定性なる語は、一方では、担体成分が‘共にとどまる’  
機械的傾向を、他方、担体成分が、輸送の間そして特に  
透過の過程で、全く若しくはほとんど変化しないことを  
意味している。ここに探している対応する最適点は、多  
くの境界条件に依存する。薬剤分子の型もここにおいて  
は重要な役割をはたしている。輸送される薬剤がより小  
さくまたより水溶性であるほど、担体系は、可溶化点か  
らより離れなければならない；担体の希望保存期間もま  
た重要である；可溶化点に近ざると、トランスフェルソ  
ームの大粒径となる傾向は増大し、そして担体の保存能  
力は同時に減少する。

(3) 最後に、系のパラメータは、与えられた適用の目  
的とするモード及び目標の観点から最適化される必要が  
ある。急速な作用には、高い透過能力が必要である；薬  
剤を徐々に放出させるためには、透過障壁を徐々に透過

しそして従って詳細に適合させた膜透過能力を有することが有利である；深部に到達させるためには、大量投与が必要である；広い分布をさせるためには、あまり高くない担体濃度を使用することが勧められる。

本明細書では、脂質小胞の担体としてのトランスフェルソームの関連するいくつかの性質を記載している。ほとんどの例は、トランスフェルソームから作られた担体に関連しているが、結論の一般的正当性は、かかる担体または分子の種類に限定されない。小胞の例は、皮膚のような透過障壁を通じて透過を達成するために充足すべき条件を示すのみである。さらに、同様の性質は、動物またはヒトの表皮、粘膜、植物の外皮、無機膜等を越えての担体の輸送を確保する。

角質皮膚層中の細胞が連続的に皮下組織の水性部分とともに出て来るという事実は、かかる層中の孔を通じてのトランスフェルソームの自然透過の1つの例証となるであろう；透過過程の間、トランスフェルソームは浸透圧によって加速される。しかしその他の外部的圧力として、電気浸透または静水圧もそれに加えて適用することができる。

使用される小胞の投与量に対応して、皮膚に適用された担体粒子は、皮下層の深さまで透過することができる。次いで薬剤は局所的に放出され、適用部位（の深さ）に豊富化され、または血液及びリンパ管の系を通じて他の組織及び全身に向かう、正確な薬剤の運命は担体の径、

組成及び処方に依存する。

調剤直後または適用直前に、処方方のpH値を調節するのはしばしば有益である。かかる調節は、個々の系の成分及び／または薬剤の担体の、初期pH値条件での、減少を防止する；同時に生理的適合性が達成されなければならない。担体懸濁液の中和については生理的に容認しうる酸または塩基が、pH値が3-12、好ましくは5-9そして最もしばしば6-8の緩衝溶液とともに、適用の目的及び部位に対応して、しばしば使用される。生理的に許容される酸は、例えば、鉱酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、または有機酸、例えば、カルボキシアルカン酸、例えば、酢酸、の希釈水溶液である。生理的に許容しうる塩基としては例えば、希水酸化ナトリウム、適当にイオン化されたリン酸、等である。

調製温度は通常、与えられた物質に良く適合させて選択される；水溶性調剤においては、通常0から95℃の範囲である。可能ならいつでも、18-70℃の範囲の温度で操作すべきである；特に好ましくは、流動鎖脂質の操作については15から55℃の間の温度である；定順序の脂質に対しての好ましい温度範囲は、45から60℃である。しかし他の温度範囲も可能であり、最も注目されるのは、低温または熱安定剤を含む調剤または非水系である。

もし1つの系成分の不安定性により要求されるなら、トランスフェルソーム調剤は冷蔵（例えば、4℃で）保

存しうる。さらにこれらを不活性気体、例えば窒素下に調製し保存することも可能である。また保存寿命は、多重結合を有する化合物が使用されていなければ、もし調剤が（凍結）乾燥され、またはもし乾燥原料素材の組み合わせが適用部位でのみ溶解または懸濁され、処理されるならば長期化できる。

多くの場合、担体は室温で適用される。しかし特に合成化合物が使用されるときは、より低温または高温の適用も可能である。

トランスフェルソームの調製は、例えば我々の先の独特許出願P4026833、0-43に記載したように、事前にまたは適用部位で行われ、ハンドブックである‘リボソーム’（Gregoriadis, G., Edits, CRC Press, Boca Raton, Fl., Vol. 1-3, 1987）、論文‘薬剤担体としてのリボソーム’（Gregoriadis, G., Edits, John Wiley & Sons, New York, 1988）、または実験室マニュアル‘リボソーム、実際のアプローチ’（New, R., Oxford Press, 1989）の中に例示されている。もしさらに薬剤の懸濁液が、最終適用の直前に、希釈または濃縮（例えば、超遠心または超ろ過により）が必要であれば；添加剤もこのときにまたは事前に調製に加える事ができる。しかしかかる操作において、与えられた担体の透過最適点の変動は考慮され防止されな

なければならない。

本明細書に記載のトランスフェルソームは、親脂質物質、例えば脂溶性薬剤、治療薬、毒物、等の担体として使用されるのに良く適している。しかし水溶性物質とともに使用されるトランスフェルソームは、特に後者の分子量が1000Dを越えるとき、さらに大きな実用上の価値を有することは大いにありうることである。

さらにトランスフェルソームは加水分解に敏感な化合物の安定化に寄与しうる；それらは、検体中及び適用部位における担体及び薬剤の分布を改良し、そして適時により好ましい薬剤の効果を確保することができる。基本担体成分はそれら自身の利益をもたらす。しかし最も重要な担体特性は、透過障壁内へのまたは、それを通じての物質の透過を可能にする点である；これは本発明以前に困難であった方法を提供するものである。

本明細書に記載の特別の処方方は、透過障壁上、一または近縁での一箇所使用に最適化されている。特に興味深いこの種の障壁は皮膚及び植物の外皮である。（しかし本発明の処方方はまた、経口または非経口（皮下、筋肉内または腹腔内）適用にも、特に適用部位での薬剤損失を低く抑えるために末端活性物質が選択されるときに、良く適している。活性の減少した末端活性物質が、選択的に分解され、特に効率的に吸収されるかまたは適用部位で強く希釈されることは最後の観点から特に価値がある。

皮膚医学において、皮膚表面のcm<sup>2</sup>当たり50まで、

しばしば10まで、非常にしばしば2.5以下（または1mg以下さえも）の調剤投与が使用され、その量は基本担体物質に関係する。最適量は、担体組成、希望侵入深さ及び活性持続時間、また詳細な適用部位に依存する。農業技術に有用な施薬量は概して低めでしばしば0.1g/m<sup>2</sup>以下である。

適用の目標に依存して、各処方は、あるもっともな物理的（可溶化または透過最適値の目立った偏りのない）、化学的（安定性の低下のない）、または生物学的及び生理的（反対の副次的効果がほとんどない）な処方の要求により決定される合計濃度までの適当な溶媒を含むことができる。

この目的に非常に適合するのは、例えば、非置換または置換、例えば、ハロゲン化された、脂肪族、環状脂肪族、芳香族または芳香-脂肪族、炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、メチレンクロリドまたはクロロホルム、アルコール、例えばメタノールまたはエタノール、プロパンジオール、エリスリトール、短鎖アルカンカルボン酸エステル、例えば酢酸アルキルエステル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン、またはこれらの混合物である。

本明細書に記載した調剤に使用しうる脂質及びリン脂質の検討は、既に記載したものに加えて、例えば以下のものがある、'リン脂質の形状と機能' (Ansell & Hawthorne & Dawson, eds.,

グンストーン (Gunstone) の'脂質とそのグリセリドの化学及び生化学序説' その他の参照資料。全て、脂質及び界面活性剤とともにその他の適当な末端活性物質及びそれらの処方が暗示的にそして明確に記載されていることは良く知られている。それらの製造者により上市されている商標とともに、利用可能な界面活性剤の調査は、年報'マクカチオン (McCuchean) の界面活性剤と洗剤' (Manufacturing Confectioner Publishing Co.) に与えられている。薬学的に許容される薬剤の最新のまとめは、例えば、独国薬局方（及び毎年最新のリストの'赤リスト'）；さらに英国薬剤公定処方集、ヨーロッパ薬局方、イタリア薬局方、日本薬局方、オランダ薬局方、スイス薬局方、米国薬局方、米国 NF、等に与えられている。適当な酵素の簡便なリストは'酵素' 第3訂版 (M. Dixon and E. C. Webb, Academic Press, San Diego, 1979) に見られる；より最近の進歩は'酵素学の方法' のシリーズに記載されている。本発明に述べられた担体とともに使用されるのに興味深いグリコハイドレート結合蛋白の多くの例は、'レクチン：物性、機能及び生物学及び医薬への応用' (I. E. Liener, N. Sharon, I. T. Goldstein, Eds., Academic Press, Orlando, 1986) 及び対応する特別の出版物の中に引用さ

れている；農業技術への応用に特に興味ある物質が記載されている、例えば、'殺害虫剤マニュアル' (C. R. Worthing, S. B. Walker, Eds., British Crop Protection Council, Worcestershire, England, 1986, e. g. 8th edition) 及び農業関係工業団体 (Industrie-Verband Agrar (Frankfurt)) 出版の'植物保護及び害虫駆除のための薬剤' である；最も一般に使用可能な抗体は、'リンスコットの指針' (Linscott's Directory) のカタログに記載されており、最も重要な神経ペプチドは'脳ペプチド' (D. T. Krieger, M. J. Brownstein, J. B. Martin, Eds., John Wiley, New York, 1983)、それに対応する追補（例えば、1987）及びその他の専門誌に掲載されている。

リボソームの合成方法は、多くの場合トランスフェルソームの製造にも使用しうるものであるが、例えば、'リボソーム技術' (Gregoriadis, Ed., CRC Press) または同様のトピックスを扱ったより以前の本、例えば'免疫生物学におけるリボソーム' (Tom & Six, Eds., Elsevier), '生態系におけるリボソーム' (Gregoriadis & Allison, Eds., Willey),

'薬剤の目標' (Gregoriadis & Senior & Trouet, Plenum), 等に記載されている。関連特許明細書も価値ある関連情報源である。

以下の実施例は、本発明を説明するものであるがこれを限定するものではない。全ての温度は摂氏、担体径はナノメートル、圧はパスカルそしてその他の単位は SI 系で表す。

比およびパーセントは特に断らない限り、モル換算である。

(以下余白)

実施例 1-13:

組成:

250-372 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95% = PC)
187-34.9 mg	オレイン酸 (+99%)
0.312-0.465 ml	エタノール、無水
10 mM	Hepes

調製:

増加量のオレイン酸をビベットで75マイクロモルの脂質の入った異なる容量のアルコール性PC-溶液に移し、脂質/界面活性剤の比が、L/S = 0.5で始まり0.2単位ずつ各段階で増加する濃度系列を作成した。その後、各脂質試料は4.5 mlの殺菌緩衝溶液を追加され、該混合物は4℃で1日温置された。pH値を1 M水酸化ナトリウムの添加により適合させなければならないとき、最初の温置時間に次いでさらに24時間の温置を行った。最終リボソーム懸濁液を得るため、各試料は十分に攪拌され、ポリカーボネートフィルター(0.45マイクロメートル)でろ過され、ガラスバイアルに入れられ4℃で密閉保管された。

特性評価:

透過抵抗は0.2マイクロメートルフィルターによる2次濾過を行うときに必要な相対圧に比例すると仮定する。本明細書ではこの抵抗は1から10までの相対単位で与えられる。

小胞径は33℃でマルベルン・ゼータ・サイザー・インストルメント(Malvern Zeta-Sizer instrument)を用いて、動的光散乱法の測定によって、計測される。相関曲線の解析のために、ソフトウエアプログラム「コンチン(Contin)」の特別の変形が採用される。

この実験系列において全ての小胞径は300から350 nmの範囲で、相対的に末端活性物質の全濃度に無関係である。

透過:

透過抵抗は最初、トランスフェルソーム中の脂肪酸の相対濃度の減少とともに増加する。この傾向はしかし単調ではない。脂質/界面活性剤の比が約2で、リボソームの透過能力は増え始める;しかしそれはL/Sが3以上で再度減少し、トランスフェルソームは狭い障害を通過するその能力をほとんど失う。1/2の脂質/界面活性剤モル比の小胞が、しかし、ほぼ完全に透過しうる。(この場合8%脂質の懸濁液はほぼ純水と同じ容易さでろ過しうる。)。従ってアルカリ懸濁液中脂肪酸の可溶化量の30%にほぼ相当するこの濃度比で、リボソームは最適トランスフェルソームに相当するものとなると考えられる。

特別データ点(0)を図1に示す。小胞径は常に透過実験後に測定された。

実施例 14-20:

組成:

349-358 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95% = PC)
63.6-52.2 mg	オレイン酸 (+99%)
10 mM	Hepes

調製:

4.5 mlの緩衝液がそれぞれ脂質及び脂肪酸の対応量にビベットで移され、L/S = 1.92から2.4まで各0.08刻みの濃度系列が作成され、pH値は1 M水酸化ナトリウムで7.2-7.3に合わされた。6日間4℃での温置後脂質懸濁液は超短波処理され0.8マイクロメートルの平均径の小胞が形成される。

透過及び特性評価

透過抵抗は実施例1-13で述べた方法で測定される。この値は、系中の末端活性物質の濃度の関数として測定1-13と類似した結果である。生成した小胞はわずかに先の実験系列のものより大きい、500 nmのオーダーの径を有していた。これはろ過時の物質移動が相対的に遅かったことから説明できる。

対応する測定点は図1中(+)で示されている。

実施例 21-31:

322.6-372 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95% = PC)
96.8-34.9 mg	オレイン酸 (+99%)
0.403-0.465 ml	エタノール、無水

10 mM	Hepes
130 mM	NaCl, p. a.

調製:

調製操作は実施例14-20のものに基本的に対応している。主な相違は本実施例では電解質濃度が血液等張であることである。

透過及び特性評価:

測定された透過抵抗は、実験誤差の限度内で、実施例1-13の結果に対応している。小胞径はまた両ケースとも同様である。脂質小胞が調製された直後、それらの直径は320-340 nmの範囲内である。8日後、しかし、小胞径は約440 nmに増大した。対応する実験結果を図2に示す。

実施例 32-39:

組成:

184.5-199.8 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95% = PC)
20.5-22.2 mg	卵由来ホスファチジル リセロール PC (puriss., ナトリウム塩、= PG)
44.9-26.1 μ	オレイン酸 (+99%)
0.165-0.178 ml	エタノール、無水
4.5 ml	Hepes, 10 mM

調製:

無水 P G をアルコール溶液の P C と混合し、90% P C と 10% P G の澄んだ溶液を得る。オレイン酸がこの溶液に添加される；最終脂質／界面活性剤の比は 1.6 と 2.8 の間である；等モル試料がこれに加えて作成される。全混合物は 4.5 ml の殺菌緩衝溶液に懸濁され、4% の最終脂質濃度とされ、次いで熟成のため水酸化ナトリウムで pH 調節された後、3 日放置される。

透過及び担体特性評価：

透過抵抗の測定のため、実施例 1-13 と同一の操作が採用される。全測定値は一般に電荷種のない、しかし同一の L/S - 比を有する担体の場合より小さかった。P C とオレイン酸の 4% 懸濁液での我々の実験に基き、我々は相対的に低い総脂質濃度は、この点について小さな役割を果たすのみであると結論する。

前記実施例のように、抵抗極小は 4% P C / P G 混合物で観測される；しかし、この極小は 8% 脂質懸濁液で測定されたものより概ね 20% 高い L/S - 比で見いだされる。しかし小胞粒径は実施例 1-13 で測定されたものとほとんど変わらない。

正確な透過データを図 3 に示す。全引用直径は個々の透過実験後直ちに測定された。しかし 40 日後においてさえも、それらは最初よりほとんど大きくない；図 4 はこれを示す。

実施例 40-49：

組成：

欄の実験データは透過測定後に測定された小胞の径である。

実施例 50-61：

組成：

314.2-335.4 mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (+95% = P C)  
107.2-80.8 μl ツイーン 80  
(puriss.)  
4.5 ml リン酸塩緩衝液、等張、  
殺菌

調製：

まずツイーン 80 次いでリン酸塩緩衝液が適量の P C に添加される。その混合物は室温で 4 日間攪拌される。さらなる操作は実施例 40-49 に記載したものである。

透過及び担体特性評価：

対応透過データを図 5 (細線) で示す。それは大体に、実施例 40-49 の結果を確認している。

実施例 62-75：

組成：

193-361 mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (グレード I, S100)  
207.2-38.8 mg コール酸ナトリウム、  
puriss.

301.3-335.4 mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (+95% = P C)  
123.3-80.8 μl ツイーン 80  
(puriss.)  
0.38-0.42 ml エタノール、無水  
4.5 ml リン酸塩緩衝液、等張、  
殺菌

調製：

増加量のツイーン 80 がアルコール性 P C 溶液の適正容量の中にビベットで移される。これにより、12.5 から 25 モル-% まで (L/S = 4-8) の界面活性剤の濃度系列が作成される。これに加えて、L/S = 2 及び 3 の試料も作成される。緩衝溶液の添加後、脂質小胞が自然に形成される；さらなる使用の前に、これらは 0.8 マイクロメートルフィルターの助けでいくらか小さくされる。

透過及び担体特性評価：

透過抵抗は前記方法で測定される。対応値 (O) は図 5 の左欄に示す。オレイン酸を含むトランスフェルソームの場合のように、非常に高い透過能力 (L/S = 6) での領域が可溶化点から比較的離れた所に見られる。しかし極大透過能力が観測されるのは L/S = 4 以下ではない。トランスフェルソームの最適点は従って、可溶化点から 1.5-2 はど異なった領域に位置する。

正確な透過データを図 5 (太い線、左欄) に示す。右

4.5 ml リン酸塩緩衝液 (生理水  
溶液で等張)  
エタノール、無水

調製：

0.5 ml のエタノール中 S100 の熱した溶液 (2/1, M/V) を、十分量の胆汁酸塩と混合し、1/2 と 5/1 の間の増加量の脂質／界面活性剤の比を有する濃度系列を作成する。全ての場合、最終総脂質濃度は 8% である。

小胞の障壁透過能力及び小胞可溶化性：

各試料の透過抵抗は実施例 1-13 のようにして測定される。小胞径は光散乱法で測定される。(5 nm 以下の粒径は使用したレーザー光源のパワーが不十分のため測定できない。)

対応測定データを図 6 に示す。それは L/S 比が 3.5/1 以下のトランスフェルソームの透過抵抗は、非常に小である、しかしこの抵抗はより高い L/S 値ではっきり増加することを示している (左欄)；L/S = 2, 75 以上での平均小胞粒径の増加 (右欄) は、多分この濃度範囲でのより大きい透過抵抗に起因する流れの減少 (そして従って水力学的剪断力の減少) の結果であろう。

透過後数時間内で、可溶化限界 (1.25/1 と 2.5/1 の間の L/S で) 以上での小胞の粒径ははっきりトランスフェルソーム最適点付近より大である。かかる界面活性の好ましくない結果 (フロムヘルツ、「ガルス

トン病、病態生理学及び治療学的アプローチ」(Froehner, P. in: 'Galstone disease, Pathophysiology and Therapeutic Approaches' pp. 27-33, Springer, Berlin, 1990) 参照) は、常に考慮されるべきである。L/S が約 1.25/1 で、可溶化は、我々の場合は測定不能だが、約 5 nm の径の小混合ミセルを生成させる。

#### 実施例 76-91:

1. 627-0.5442 g 大豆由来ホスファチジル  
コリン (グレード I, S  
100)
4. 373-0.468 g コール酸ナトリウム、  
puriss.
- 60 ml リン酸塩緩衝液 (生理的)

#### 調製:

リン酸塩緩衝液中 S100 の 10% 懸濁液が、平均小胞径が約 350 nm となるまで室温で超音波処理される。

この懸濁液は、10%、1% 及び 0.2% のリン脂質を含む 3 つの等容量に分けられる。この調製を開始して、各 5 ml の懸濁液を含むアリコートが調製される。これらにコール酸ナトリウムの増加量を添加し (部分的に濃縮ミセル懸濁液の形状で)、1/5 から 5/1 の間の L/S の比の濃度系列が形成される。各透過及び可溶化測定の前に、初期懸濁液は 4℃ で 1 週間熟成される。

小胞を含む 1% デスオキシコール酸塩の懸濁液は実施例 76-91 に記載したように調製される。

#### 小胞の障壁透過及び小胞の可溶化:

この実施例の測定は、デスオキシコール酸塩を含む小胞は、L/S 比が 1/2 近くで既に可溶化され、即ち S100/コール酸ナトリウム 小胞の場合よりも 2-3 ファクター低い L/S 比である。

#### 実施例 99-107:

#### 組成:

- 3 mM リン酸塩緩衝液、コール酸ナトリウム、  
puriss. 中、大豆由来ホスファチ  
ジルコリン (グレード I, S100)  
の懸濁液

#### 調製:

リン酸塩緩衝液中、S100 の 3 mM 懸濁液は、室温で部分的に均一化される。この懸濁液 3 ml は、増加量のコール酸ナトリウムに追加され、1/2 と 12/1 の間の増加する L/S 比の系列が形成される。3 日の温置後、これらのアリコートは 50% の義務間隔 (duty cycle) で同時に 55℃ で超音波処理される; 各試料の 400 nm での光学密度が記録される。2 つのモードの指数モデルの構造内で、得られた実験結果の解析は、2 つの特徴的な小胞化速度を表す (タウ 1 とタウ 2); これらは各小胞中のラメラの数 (タウ 1) 及び小胞の平均径の変化 (タウ 2) の一時的依存性の特性を表して

小胞の障壁透過及び小胞の可溶化:

これらの試料の透過抵抗の測定のために、2 つの別個の操作が使用される。

第 1 系列では、各懸濁液は実際の測定前に希釈され、0.2% の最終脂質濃度を得る; 次いで孔径 0.1 マイクロメートルのフィルターを通す。試料抵抗は 5 分間にフィルターの孔を通った容量の逆数値で特定される。

第 2 系列では、透過抵抗は実施例 1-13 と同様に測定され、最終脂質濃度に関してこのようにして得られた値を割って最終的に再標準化される。

得られたデータは、可溶化限界も好ましい L/S 比に関して表されたトランスフェルソーム最適値の位置もともに総脂質濃度に依存することを示している。10% 懸濁液の場合、対応する値は、それぞれ約 1/1 及び 2.75/1 である; しかし、0.2% 懸濁液では 1/4 及び 1/1 に増加する。

#### 実施例 92-98:

#### 組成:

- 16.3-5.4 mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (グレード I,  
S100)
- 41.5-5.5 mg デスオキシコール酸ナト  
リウム、puriss.
- 5 ml リン酸塩緩衝液 (生理的)

#### 調製:

いる。

#### 小胞特性評価及び変形性

図 7 に示されているタウ 1 及びタウ 2 の値は、変数タウ 2 の値に反映されているトランスフェルソームの機械的性質が、可溶化及び透過の傾向 (図 6 参照) のように同様の L/S 依存性を示すことを表している。この系列で観察された 0.2% 懸濁液では、脂質当たりコール酸塩 1 分子が小胞の急速生成 (主として単ラメラ小胞の生成) に必要である。

#### 実施例 108-119:

#### 組成:

- 121.2-418.3 mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (グレード I,  
PC)
- 378.8-81.7 mg トリトン (Triton)  
X-100
- 4.5 ml 0.9% NaCl 水溶液

#### 調製:

塩化ナトリウムの等張溶液中 10% PC-懸濁液は 22℃ で均一化され、脂質小胞の平均径は約 400 nm になる。この懸濁液は次いで約 4.8 ml のアリコートに分けられる。十分量のトリトン (Triton) X-100 は各アリコートにピペットで移され、0.5 刻みで 0.25 から 4 までの範囲の見掛け PC/トリトン比で濃度系列が与えられる。できた試料は適宜混合され



4℃で14日間温置される。

小胞の可溶化：

10倍希釈後の脂質-トリトン混合物の光学密度(OD(400nm))で、小胞可溶化を検討する；これを図8の右欄に示す。可溶化限界はPC-分子当たり約2トリトン分子である。この限界のすぐ下で、光学密度(OD(400nm))-そして従って小胞径-は、最大値に達する。2.5/1より高いPC/トリトン比で、与えられた懸濁液の光学密度の変化は最少となる。

小胞の透過及び特性評価：

得られた脂質小胞とトランスフェルソームの透過能力を評価するために、全懸濁液を、実施例1-13で記述したように微細孔フィルター(0.22マイクロメートル)に通した。必要圧は懸濁液中の総トリトン濃度の減少とともに少しずつ増加する；2/1より高いL/S比で、これが明らかに担体の透過能力の限界となる。

関連する結果を図8左欄にまとめる。

#### 実施例120-128：

組成：

403.5-463.1mg	ジバルミトイル酒石酸エステル、Na塩
96.5-36.9mg	ラウリルスルフェート、Na塩(SDS)
4.5ml	トリエタノールアミン緩衝液、pH7.5

エタノール、無水

調製：

エタノール中ホスファチジルコリン(50%)及びオクチル-グルコピラノシドは、異なる相対比で混合され、1/4から2/1の間の増加量のL/S値の濃度系列が形成された(最終総脂質濃度は2.5%)。ガラスバイアル中、各脂質混合物に、次いで4.5mlの緩衝液が加えられた。続いて、得られた懸濁液は48時間25℃で攪拌機で混合された。懸濁液の濁りは、オクチルグルコシドの量の少ない試料ほど大であった。微小な沈殿が立てである試料に形成された。各懸濁液は実験前に十分混合された。

小胞透過及び特性評価：

全懸濁液は0.22マイクロメートルの孔径のフィルターを何の問題もなく、0.1-0.2MPaの極小の追加圧力のみを用いて、ろ過された；ただ2つの例外は、最低の界面活性剤濃度の試料であった。これらは再標準化スケールにおいて(図1-5参照)、それぞれ約1及び2.5の値に対応する小さな透過抵抗を生じさせた。図9はこのデータを示す。

もし孔径が0.05マイクロメートルに縮小されたなら、L/S比が2/1以下の懸濁液のみがろ過され得る。

使用する孔径に拘らず、L/S比が2/1以下の全調製品は不安定である；わずか数日後、相分離がミセルに富む相と小胞に富む相の間に観察される。

調製：

この試験系列で、生物系においては見いだされない合成脂質がトランスフェルソームの基礎成分として選択された。各実験で、必要な乾燥脂質塊がガラスバイアルに計量され、4.5mlの緩衝液と混合された。後者はドデシル硫酸ナトリウム(SDS)の十分量を含み、2/1と6/1の間の種々のL/S比を与えた。良く混合された懸濁液はまず室温で24時間放置され、その後再度十分に混合された。

透過能力及び小胞特性評価：

リボソームは0.2マイクロメートルフィルターを圧送された。同時に透過抵抗が測定された。4/1以下のL/S比の小胞は膜孔を非常に容易に通過した；これと対照的に、より低い界面活性剤濃度の全ての小胞または末端活性成分のない小胞は困難を伴ってのみ有孔障壁を通過することができ(5MPaの過剰圧を要する前に)、全く通過できなかった(膜破壊)。

#### 実施例129-136：

101.6-227mg	大豆由来ホスファチジルコリン
148.4-22.2mg	オクチル-グルコピラノシド( $\beta$ -オクチルグルコシド)、puriss.
9.85ml	リン酸塩緩衝液、pH7.3

#### 実施例137-138：

組成：

43.3mg, 50mg	大豆由来ホスファチジルコリン
0.5mg	ホスファチジルエタノールアミン-N-フルオレセイン
6.7mg, 0mg	コール酸ナトリウム塩、p.a.
5ml	Hepes-緩衝液、pH7.3

調製：

デスオキシコール酸塩あり、または無しの1%-フルオレセイン化脂質の追加された、ホスファチジルコリンは、5ml緩衝液中で懸濁される。脂質/界面活性剤の比は、3.5/1または1/0である。両1%-懸濁液は次いでガラスバイアル中で1.5または15分(25W, 20℃)で超音波処理され、平均小胞径を約100nmとされる。

自然小胞透過：

0.3マイクロメートル孔径のミリポア・フィルターに、スウィニー・ホルダー(Swinney holder)を乗せ、その下半分を濡らし、水で満たし、50マイクロリットルの脂質懸濁液を開口上部にピペットで移す。ゆっくりとゆらし、フィルター表面上に比較的均

一な試料を分布させた。30分後、ホルダーは注意深く開かれそして60分間乾燥される。その後フィルター下部からの水は集められ、そして蛍光分析でチェックされる(490nm励起、590nm発光)。(測定される光強度は透過能力の尺度となる。)

トランスフェルソームを含む界面活性剤によって仲介されるフルオレセイン標識物の輸送は、89.5の蛍光信号を与える；対照実験では44.1の値が確認される。これはトランスフェルソームは透過障壁を越えてカプセル化された物質を輸送する能力を有することを示唆している。

#### 実施例137-139:

組成:

43.5, 45.3, 50mg

大豆由来ホスファチジルコリン

0.5mg

ホスファチジルエタノールアミン-N-フルオレセイン

6.5, 4.7, 0mg

デオキシコール酸ナトリウム塩、p.a.

25ml

Hepes-緩衝液、pH 7.3

調製および結果:

脂質小胞が調製され、実施例137-138に記載の

ように試験された。測定はデオキシコレートを含むトランスフェルソームは、L/S=3.5の比でコール酸塩を含むトランスフェルソームと同様に、特性値L/S比が5/1で良い結果を示す。

#### 実施例140-142:

組成:

50mg; 43.3mg; 15.9mg

大豆由来ホスファチジルコリン

0.5mg

ホスファチジルエタノールアミン-N-フルオレセイン

0mg; 6.7mg; 34.1mg

コール酸ナトリウム塩、p.a.

5ml

Hepes-緩衝液、pH 7.3

調製:

ホスファチジルコリンとフルオレセイン付加体からなる脂質小胞は、実施例137-138のように作成された。この実験で、脂質/界面活性剤の比が1/0.4/1そして1/4の懸濁液が使用された。前者2つはフルオレセイン脂質小胞を含み、後者はミセル懸濁液である。

植物の葉中への自然透過:

新鮮なタマネギが注意深く開かれ、個々の葉を処理で

きるようにする；これらは低葉緑素の植物葉に相当する。各測定のため、25μlのフルオレセイン化懸濁液が、各タマネギ葉の凹面(内または外)側に適用される；この結果、0.25平方センチメートルの地域の凸面状小滴が形成される。(界面活性剤を含む担体は容易にこれらの高い濡れ特性で識別される)。90分後、(目視的に)乾燥した脂質フィルムが50mlの容量のジェットボトル(jet-bottle)からの水流の助けで剥がされる。

この処理の後、'葉の表面'はトランスフェルソームとともに混合ミセルを含む界面活性剤の場合、僅かに赤い外観を呈する。無界面活性剤小胞とともに温置された葉は、無処理の葉と区別できない。

赤フィルターを使用しての蛍光測定(上からの青フィルターで励起)は、トランスフェルソームで覆われた葉が、処理区域全体に強い蛍光を有することを示す。極端に明るい集合が所々に観測される；これらは多分非剥離小胞片に対応するものであろう。所々を界面活性剤溶液で処理した葉の蛍光は相対的に強い；しかし、その他の場所では蛍光はトランスフェルソーム処理の葉の場合より弱い。

標準脂質小胞で処理された葉は、蛍光を発しなかった。大きな表面区域にわたって、それらは非処理葉の区域から区別できない。

これはトランスフェルソームは親脂質性物質を、植物

の葉またはその組織内に、自然的にそして不可逆的に輸送できることを示す。これらの透過能力は高濃度界面活性剤を含む調剤、例えば良く確立されている膜流動化剤のそれを越えている。

#### 実施例143-145:

組成:

50mg; 43.5mg; 17.1mg

大豆由来ホスファチジルコリン

0.5mg

ホスファチジルエタノールアミン-N-フルオレセイン

0mg; 4.7mg; 32.9mg

デオキシコール酸ナトリウム、p.a.

5ml

Hepes-緩衝液、pH 7.3

調製及び結果:

調製及び結果は実施例140-142のものと同一である。

#### 実施例146-148:

組成:

50mg; 36.4mg; 20mg

大豆由来ホスファチジルコリン

0.5 mg                      ホスファチジルエタノール  
アミン-N-フルオレ  
セイン  
0 mg ; 13.6 mg ; 30 mg  
Brij 35  
5 ml                      水

調製及び結果:

調製及び結果は実施例140-142及び143-145のものと対応する。

実施例146-150:

組成:

84.2から25 mg                      大豆由来ホスファチジル  
コリン 80%  
75 k B q                      ギベレリン A4, 3 H  
- 標識  
15.8から75 mg                      ポリオキシエチレン(2  
3)-ラウリルエーテル  
(Brij 35)  
1 ml                      水  
エタノール、無水

調製:

エタノール性脂質溶液(50%)は対応量のエタノール性溶液のギベレリンと混合され、1 mlの水、または界面活性剤懸濁液の適当量と懸濁され、総脂質濃度10%そしてL/S比が8/1, 4/1, 2/1, 1/1及

各場合に、35 mgの脂質がクロロホルム中トリチウム標識ジバルミトイルホスファチジルコリンと混合される。真空中完全な乾燥後、該混合物は0.32 mlの緩衝溶液中に懸濁される; 見掛けの界面活性剤/脂質の比は0:0.125; 0.167; 0.263; 0.5及び1モル/モルである。全懸濁液は超音波処理され、最終試料を除いて、相対的に乳白色となり、光学的に清涼なミセル溶液となる。(効率的必要超音波処理時間はS/Lの上昇とともに減少する。) 非放射性懸濁液での対照測定は、全試料における平均粒子径は100 nm付近でなければならないことを示す。全実験において約1日後の懸濁液が使用される。

健康な皮膚内への、及び/または、皮膚を通じての透過:

1 X 1 cmの6つの区域が、エーテルで麻酔された動けなくされたヌード・マウスの背中に、標識された。各区域は、3 X 5分の間隔で20マイクロリットルの担体懸濁液で覆われる。60分後、マウスは殺される。各処理区域から試料が採取され、次いで細かく切断され、可溶性され、脱色される。皮膚の放射性がシンチグラフィ法で測定される。

対応結果を図10にまとめる。比較のために、一般の麻酔へのリボソームの使用に適する我々の特許出願から取った、標準化された値も与えられる。最適トランスフェルソームは特に界面活性剤を含む非最適調製品より良好である。

び1/2が得られる。調製された(混合)懸濁液は次いで超音波処理されて軽く均一化され、平均粒子径は常に300 nm以下にされる。

担体懸濁液はフィカス・ベンジャミニイ(Ficus Benjaminii)の3葉の表面に散布され; これらをそこで6時間乾燥させる。1平方cm当たり5 mlの水での各葉表面の集中洗浄と過酸化水素溶液での着色除去後、均一化された植物物質中の放射性がベータ・カウンターでシンチグラフィ法で測定される。

植物葉中の薬剤の透過:

実験は、実施例140-142のように、トランスフェルソームは薬剤分子を、ミセル溶液よりずっと効率的に葉の表面内にもたらしうることを示す。

実施例151-157:

組成:

32.8-0.64 mg                      大豆由来ホスファチジル  
コリン(純度95%以上、  
PC)  
75 k B q                      ジバルミトイルホスファ  
チジルコリン トリチウ  
ム標識  
2.2-34.4 mg                      胆汁酸、Na塩、p.a.  
0.32 ml                      リン酸塩緩衝液、pH  
7.3

調製:

実施例158-162:

組成:

31 mg                      大豆由来ホスファチジル  
コリン(純度95%以上、  
PC)  
75 k B q                      ジバルミトイルホスファ  
チジルコリン トリチウ  
ム標識  
4 mg                      デオキシコレート、  
Na塩、p.a.  
0.32 ml                      リン酸塩緩衝液、pH  
7.3

調製:

各場合35 mgの脂質(PC及びデオキシコレート)は、クロロホルム溶液中のトリチウム標識ジバルミトイルホスファチジルコリンと混合される。該脂質混合物は乾燥され、次いで30マイクロリットルの温無水エタノールに溶解される。この溶液は次に0.32 mlの緩衝溶液(リン酸塩緩衝液、10 mM, 0.9% NaCl)と混合される; これは脂質/界面活性剤の比で4/1に対応する。該懸濁液は完全に混合され、次に孔径0.8; 0.45; 0.22及び0.1マイクロメートルのフィルターでろ過される; これは約800, 400, 200または100 nm(懸濁液A, B, C, D)の径の小胞径を与える。

皮膚内への、及び／または、皮膚を通じての透過：

2匹の麻酔されたネズミの尾は、15分間、50マイクロリットルの対応小胞懸濁液で処理される。2匹の対照のネズミは0.2ml 1/10希釈懸濁液Bがi.v.注射される。30, 60, 120, 180, 240及び360分後、血液試料が尾の先から採取される。これらの試料の放射性は、ベータ・シンチグラフィ法によって決定され、担体担持、放射線標識脂質の全身の濃度の信頼性ある尺度となる。

実験結果は(図11)、全身的に適用されたトランスフェルソームは、相対的に標準リボソームほど早く血液から減少することを示す。担体粒子の径は皮膚への自然的透過に影響しないようである。本願で観察された全トランスフェルソームは健全な皮膚に浸透し、約1担体で4時間以内に非常に効果的に身体の深部に達することができる：傾向は増加する。

#### 実施例163-165：

組成：

88mg	豆由来ホスファチジルコリン(純度95%以上、PC)
75k Bq	イヌリン、トリチウム標識
12m	デオキシコレート、Na塩、p.a.

クされる。

この研究の結果は図12に集められている。これらは普通のリボソームは経皮イヌリン吸収をほとんど仲介しないことを示す；これと対照的に、6時間後約1.4%のこのトランスフェルソームの形状で投与された標識物が血液に見いだされる。この輸送は投与後約2-3時間で行われ、各投与後6時間後にも完了していない。

トランスフェルソームの場合6時間後、平均0.8%(これは回収投与量の24.1%にあたる)が投与部位の皮膚にある；0.9%は肝臓に見いだされる；脾臓には絶対投与量の0.1%以下が含まれる。体内(血液、脾臓、肝臓)には約73.8%の回収薬剤が従って見いだされることとなる。

これと対照的に、約2%の通常リボソームは投与部位に目視で観察され、肝臓及び脾臓の対応する薬剤は0.1%以下である。これは投与量のうち、投与部位で95.3%が回収され、6.7%が試験動物の体内で回収されたことに相当する。

#### 実施例166：

組成：

386mg	大豆由来ホスファチジルコリン(純度95%以上)
58.5mg	コール酸ナトリウム塩(L/S=3.5)
500μl	エタノール(96%)

100ml

エタノール、無水

0.9ml

等張塩溶液

調製：

100mlの温エタノール中に溶解された100mgのPC、または対応するPC/デオキシコレート溶液(L/S=4.5)、は0.9mlの等張塩溶液(それぞれ、懸濁液A及びB)に混合される。各懸濁液は超音波処理され、平均小胞径は150nmとなる。

12マイクロリットルのトリチウム標識イヌリンの水溶液は38マイクロリットルの新たに調製された空のリボソーム(A)またはトランスフェルソーム(B)の懸濁液にピペットで移される。次いで、全混合物は、室温で超音波浴中、60分密閉バイアル中で超音波処理される；それらは全て小胞調製後24内に実験に使用される。皮膚を通じての自然的イヌリン透過：

通常の麻酔中の、3日前に医用毛抜きで毛を抜かれたNMRIマウスの腹部に、各場合にイヌリンを含む10マイクロリットルの小胞懸濁液が、約3-5分間隔で2回適用される。

15, 30, 60, 120, 180, 240, 300及び360分後、0.05mlの血液が定期的に各マウスの尾から採取され、次いでシンチグラフィ法で測定された。6時間後適用部位の皮下組織が、この実験の全動物の肝臓と脾臓とともに回収される。可溶化及び脱色操作後、これら器官はまたシンチグラフィ法でチェッ

2.25ml

0.9%NaCl溶液  
(注射で)

2.25ml

アクトラピッド  
(Actrapid)  
HM 40(90I.U.)  
の組み換えヒトインシュリンに相当)

調製：

試料は基本的に実施例62-75に記載したように調製される。塩水溶液とヒト組み換えインシュリン(6.75mg m-クレゾール)の混合物は、エタノール中脂質溶液と混合される。生成した不透明な懸濁液は終夜熟成される。12時間後この懸濁液は減圧条件下、0.25MPaの過剰圧の窒素ガスの助けで滅菌フィルター(アノディスク(Anodisk)孔径0.2マイクロメートル)に通し、次いでガラス容器に満たされる。

見掛けの脂質/界面活性剤の比は3.5である；脂質二重層中のモル界面活性剤濃度の計算値は約5/1である。これは可溶化に必要な濃度の50%に相当する。

この実験の最終懸濁液中の小胞の平均径は97nmである。

適用：

トランスフェルソーム懸濁液含有の0.5mlの新鮮なインシュリンは、37才の予め知らされた健康な男性被験者(18時間食事抜き)の左前腕の未処理皮膚上に

適用され、約  $10 \text{ cm}^2$  の範囲に分配され、5分後、追加の同一の懸濁液、300マイクロリットルが前腕及び上腕に半量ずつそれぞれに置かれる。5-10分後上腕の懸濁液（薬剤約  $2.5 \text{ mg/cm}^2$ ）はほとんど完全に消えた；従って、ほとんど完全に皮膚に浸透した。これに対し、前腕に適用した脂質は（薬剤約  $7.5 \text{ mg/cm}^2$ ）、まだ良く感知できた。

活性：

インシュリンの生物学的活性を評価するために、試料適用前約2時間に、恒久的ソフトカテーテルが右手の血管中に設置される。15-45分毎に1-1.5mlの血がカテーテルから集められ；その最初の0.5-1mlは廃棄され；残りの0.5mlが標準酵素的グルコース試験で測定された。各場合3から4の独立の試料による3回の測定が行われる。対応する実験データを図13に示す。それは、薬剤適用後約90分で末梢血液中の目だった低血糖をもたらす；この効果は約2時間継続し、皮下に適用されたインシュリンの対応薬剤量の低血糖化効果の量の約50%に相当する；前者の効果はしかし200%長く継続する。

実施例167-172：

組成：

956 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95%)
0-26 mg	デオキシコレート

nm、2月後で100nmである。

各実験において、0.25mlの脂質懸濁液は腹部皮膚の隣合ったしかし重複しない部位に適用される。10分後、皮膚表面は目視的に乾燥している；15分後、いくつかの適用部位が赤い外観を示し、被験者の言によると、弱い部分的痛みを伴う。症状の激しさは、0, 0, 0, 0-1及び3であって3ポイントと段階評価される（1-10のスケールで）。

これは単にトランスフェルソームしかし、リボソームまたは次善の界面活性剤含有小胞ではない—が無傷の皮膚を透過でき、従って体内に薬剤を輸送しうることを示す。正確な試料調製の方法はこれに何の役割も果さない。

実施例173-175：

組成：

79.4 mg ; 88.5 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95%)
20.6 mg, 11.5 mg	デオキシコレート Na 塩
10 $\mu\text{g}$	ヒドロコルチゾン
0.1 ml	エタノール、無水
1 ml	リン酸塩緩衝液、生理的

調製：

脂質とヒドロコルチゾンはエタノール性約50%溶液に混合され、次いで0.95mlのリン酸塩緩衝液が

-Na塩

1 mg	プロスタグランジン E1
1 ml	エタノール、無水
50 ml	0.9% NaCl溶液 (注射で)

調製：

1mlのエタノールを1mgのプロスタグランジンの入ったガラス・フラスコにビベットで移す。完全攪拌後、該プロスタグランジン溶液を他のガラス・バイアル中適当量の乾燥脂質に移す。元のフラスコは再度新たな脂質/プロスタグランジンの溶液で洗浄し、次いで6mlの等張塩溶液が補充される。プロスタグランジンの入ったフラスコは2度、2mlの0.9% NaCl溶液で洗浄され、元の脂質懸濁液と混合される。試料は次いで5つに分けられる；個々のアリコートにデオキシコール酸ナトリウム塩が、0；1.6；3.25；6.5；または2度13mg/mlの濃度で加えられる。

生成した10%懸濁液は24時間熟成される。その後これらはコール酸塩の濃度に応じて、超音波処理されるか、0.2マイクロメートルのフィルターで規則に従ってろ過される。高界面活性剤濃度の試料はろ過されるか超音波処理されるかする。最後に試料は希釈され20  $\mu\text{g/ml}$ の最終PGE1濃度とされ、冷蔵庫中、暗色ガラス・ビンに保存される。試料調製直後の小胞径は85

加えられる。生成した、非常に不均一な懸濁液は超音波処理される（25W, 3-5分）。L/S比が2/1の試料は容易に均一化され、L/S=4/1の試料は比較的均一化が困難である。

1と2.5重量%の試料は正確なL/S比と関係なく安定な懸濁液を生成する；10重量%の薬剤は上記組成の安定トランスフェルソーム中に混合できない。

実施例175-200：

組成：

1.1-2 mg	大豆由来ホスファチジル コリン (+95% = PC)
0-32.5 モル-%	ツイーン 80
pH 7.2	リン酸塩緩衝液、等張

調製：

各実験において、異なる量のリン脂質と界面活性剤が、0-32.5モル-%のツイーン 80の、そして2%一定の総脂質濃度の、懸濁液となるような比で25mlの緩衝溶液に量りこまれるかビベットで添加される。試料はろ過で殺菌され、殺菌ガラス・バイアルに満たされ、4から34日間熟成される。次いで各試料の光学密度が測定される。これは強く界面活性剤濃度に依存するが、測定条件の範囲内で時間にはほとんど依存しない。

特性評価：

個々の脂質懸濁液を3ml含む各23試料は超音波処理浴中密閉バイアル中で超音波処理される。3, 4そし

て6時間後試料の光学密度を測定する。かかる測定は、相対試料位置が系統的に交換された後、全ての新試料系列について繰り返される；光学密度の測定は、また、超音波処理開始後3、4そして6時間で行われる。1濃度に対応する全測定値は集計され、測定数で割られる；結果は、与えられた条件下での試料の小胞化能力の尺度である。

この操作は実施例40-49に記載した透過抵抗測定と置換可能またはそれを補足するものである。例えば図16は、ツイーン80の場合の良好な機械的変形性に必要な界面活性剤量は、対応可溶化濃度より2-3倍低いことを示す。この結果は透過実験の結果と良く一致している。

#### 実施例201-215:

##### 組成:

256.4-447 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (+95% = PC)
243.6-53.1 mg	Brij 96
0.26-0.45 ml	エタノール、無水
4.5 ml	リン酸塩緩衝液、pH 6.5、10 mM

##### 調製:

増加量のBrij 96がアルコール性PC溶液の対応容量にビベットで移される。従って、L/S比が1/

1と1/8の間の濃度系列が得られる。緩衝溶液の添加後、非常に不均一なリボソームが生成し、0.2  $\mu$ mのフィルターでろ過して均一化する。

##### 透過及び担体特性評価:

既に記述した懸濁液透過抵抗の測定方法が使用される。対応する値が図14の左欄に、円または+印(2つの独立の試験系列である。)で与えられる。L/S比の関数への、試料の透過抵抗の依存性は、対応するトランスフェルソームのそれと同様であり、図14の右欄に図示されている。L/S比の値が3以下では極大透過能力には到達しない。

#### 実施例216-235:

##### 組成:

202.0-413 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (+95% = PC)
298.0-87.0 mg	Myrj 49
0.26-0.45 ml	エタノール、無水
4.5 ml	リン酸塩緩衝液、pH 6.5、10 mM

##### 調製及び特性評価:

トランスフェルソームが作成され、実施例201-215に記載のように特性評価される。これらの、個々の試料中の、相対界面活性剤濃度の関数としての透過特性は、図15の左欄に与えられる。右欄は対応平衡値を与える；後者は、しかしながら、透過及び薬剤輸送への小

胞の適性についての情報は提供しない。

#### 実施例236:

##### 組成:

144.9 mg	大豆由来ホスファチジルコリン
24.8 mg	デスオキシコール酸ナトリウム塩
1.45 ml	アクトラピッド (Actrapid) HM 100 (145 I. U.)
0.16 ml	エタノール、無水

##### 調製:

適正量の両脂質を対応量のエタノールに溶解し、インシュリンの標準溶液と混合する。12時間後、粗担体懸濁液はろ過により均一化する。平均小胞粒径は225  $\pm$  61 nmで、見掛け上のインシュリン濃度は83 I. U.である。右上腕の約10平方cmの広さに、トランスフェルソーム中インシュリン0.36 ml (30 I. U.) が塗布される。10分毎に右前腕の血管に設置されたヘパリン化されたソフト・カテーテルから血液が採取される；最初の0.5 mlは常に廃棄される；次の0.5-0.8 mlの試料を沈澱させ、直ちに凍結する；各試料の残りは実験中血液グルコース濃度の測定に使用される。

##### 活性:

これら比較的高い界面活性剤濃度のリボソームは皮膚を通じてのインシュリンの輸送に限られた能力を有するに過ぎず、これは図17に示される。評価に使用されるデータの選択によって、血液グルコース量の低下は、30-40分の間、最高でも2から5 mg/dlを越えることはない。対照皮下注射の効果は、50から200倍高い。これらの、トランスフェルソーム特性に関して最適化されていない、界面活性剤含有リボソームは、皮膚適用の場合に担体としての使用にあまり適していない。かかる担体中の界面活性剤濃度は皮膚を通じての最適薬剤透過を仲介しえない。

これは、本発明で調製された調剤は、たとえそれらの末端活性物質の含有量が最適化されていなくても、(まだ)部分的活性を有しうること示している；しかし、最高透過に必要な末端活性物質の濃度が決定され、本発明に記載しているように使用された後にのみ、最高の長所を発揮させることができる。

抗糖尿病薬剤、最も重要なのはインシュリンである、の適用へのトランスフェルソームの可能な使用は、実施例166と236で既述したが、さらに以下の記載中で明らかにされるであろう。注射針の使用なしに、体内に糖尿病の薬剤を導入しようとする試みは、既に多く知られている(例えば、ラスマンバーク(Lassmannvague)の概説、Diabete. Metab.

14, 728, 1989参照)。それは、例えば、体内移植用インシュリン容器の使用(ワン(Wang, P. Y., *Biomaterials* 10, 197, 1989))またはポンプ(ワルター(Walter, H. et al., *Klin. Wochenschr.* 67, 583, 1989))、インシュリン溶液の鼻からの投与(ミシマ(Mishima et al., *J. Pharmacobiodyn.* 12, 31, 1989))、眼を通じて(チョウ(Chiou et al., *J. Ocul. Pharmacol.* 5, 81, 1989))、リポソーム懸濁液を経口的に(ロランド及びウッドレイ(Rowland & Woodley, *Biosc. Rep.* 1, 345, 1981))または直腸から、インシュリン分子を皮膚から導入するために、対応する溶液のジェット・インジェクト(シジッキ及びチース(Siddiqui & Chies, *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.* 3, 195, 1987))、または小型インジェクターの使用により皮膚を通じて(フィスクス(Fiskes, *Lancet* 1, 787, 1989))、電場(バーネット等(Burnette & Ongpipattanakul, *J. Pharm. Sci.* 76, 765, 1987; Meyer, B. R. et al., *Amer. J. Med. Sci.* 297, 321, 1989))；化学添加剤も薬剤の透過を補助する。

arm, 26, 251, 1985; Sammins, M. C. et al., *J. Pharm. Sci.* 75, 838, 1986; Cervato, G. et al., *Chem. Phys. Lipids* 43, 135, 1987)。

本発明によると、上記トランスフェルソームは抗糖尿病薬剤、最もしばしばインシュリン、の非侵略的適用に使用され、この目的に最適化された剤形で使用される。

生理的に許容される非極性または極性脂質または他の医学的に許容される両親媒性物質の類からこの目的に少なくとも1つの担体物質を使用するのは利益がある；良く適合した分子は集合を担持する安定な薬剤を形成する能力によって特徴づけられる。好ましい集合形状は脂質小胞であり、最も好ましい膜構造は脂質二重層である。

さらに、もし少なくとも1つのかかる物質が生物学的起源またはある対応する合成脂質からの、脂質またはリポイドの場合であれば有利と判断される；またはその他、かかる脂質の修飾、例えばグリセリド、グリセロホスファリド、スフィンゴリド、イソプレノイドリド、ステロイド、ステリン、またはステロール、サルファーまたはカルボハイドレート含有脂質、またはその他の安定二重層を形成する脂質；例えば、半プロトン化流動脂肪酸である。卵、大豆、ココナツ、オリーブ、紅花、ヒマワリ、あまに油、鰵油、マツヨイ草またはサクラ草油、等が、例えば、天然、部分または完全水素化または交換

これら全ての操作は糖尿病の患者の治療に現実の改良をほとんどもたしていない—多分、ジェット・インジェクションを除き；しかし後者は、注射の技術的に極端に複雑な形に改良されてはいるが、このためあまり一般的ではない。各インシュリン依存患者の日々の治療は、従ってまだ、皮下または筋肉組織へのインシュリン溶液の注射を含んでいる(ド・メジャー(De Meijer, P. et al., *Neth. J. Med.* 34, 210, 1989))。

脂質はこれまでのところ、インシュリン体内移植物のインシュリン徐放用賦形剤として検討されている(ワン(Wang, P. Y. *Int. J. Pharm.* 54, 223, 1989))；リポソームの形で、経口投与用担体としての使用も示唆されている(パテル(Patel, 1970))。しかし、真に再現性ある治療学的結果なしで(国際生化学(*Biochim. Int.* 16, 983, 1988))。リポソームを含むインシュリンの分野の次の文献は、従って、治療学的問題というよりも方法論的に扱っている(Wiessner, J. H. 及びHwang, K. J. *Biochim. Biophys. Acta* 689, 490 1982; Sarrach, D. *Stud. Biophys.* 100, 95, 1984; Sarrach, D. 及びLachmann, U. *Pharmazie* 40, 642, 1985; Weingarten, C. et al., *Int. J. Ph*

鎖として、使用される。特に好ましくは、対応するホスファチジルコリンが使用される；またホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジリンノシトール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴホスフォリド、グリコスフィンゴリド(例えば、セレブロシド、セラミドホリゲキソシド、スルファチド、スフィンゴプラスマロゲン)、ガングリオシドまたはその他のグリコリドはまた本発明のトランスフェルソームにの使用に好ましい。合成脂質の中では、特に、対応するジオレイル、ジリノレイル、ジリノレニル、ジリノレノイル、ジアラキドイル、ジミリストイル、より希であるがジパルミトイル、ジステアロイル、リン脂質または対応するスフィンゴシン誘導体、グリコリドまたはその他のジアシルまたはジアルキル脂質、が使用される；上記物質の任意の組み合わせも有用である。

もし該末端活性物質が、ノニオン性、対イオン性、アニオン性またはカチオン性界面活性剤であれば有利である。それはまたアルコール残基も含むことができる。特に好ましいのは、長鎖脂肪酸または脂肪酸アルコール、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルスルフェート塩、コラート、デオキシコラート、グリコデオキシコラート、タウロデオキシコラート塩、ドデシル、ジメチルアミノキシド、デカノイル、ま





標準試薬、支持体、または付加物質、特に安定、保護、ゲル生成、外観—作用物質及び標識はまた本明細書に記述したように使用されうる。

以下の実施例は本発明を説明するものであるがこの一般的使用に限定を加えるものではない。温度は摂氏、担体径はナノメートル、そしてその他の量は共通SI単位である。

#### 実施例 237:

組成:

120 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (純度95%以上)
20 mg	コール酸ナトリウム塩、p. a. (L/D-3, 2)
150 $\mu$ l	エタノール (96%)
1.45 ml	アクトラビッド HM 100 (遺伝子組み換えヒト・インシュリン 100 I. U. / ml)

調製:

この調製はわずかな修正のみで実施例 166 に記載のように行われる。主な違いは脂質/インシュリン混合物が、混合調製後数分で既に 1 ml 注射器を用いて 0.22  $\mu$ m のポリカーボネート・フィルター (ザルトリウス社製) で手でろ過されることである。懸濁液の最

す。後者の総合された結果は自由薬剤の皮下注射により引き起こされるものと同様のものである。

#### 実施例 238:

組成:

216 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (無水エタノール中50%溶液の487 $\mu$ l)
27 mg	卵由来ホスファチジルグリセロール (98%)
29.45 mg	オレイン酸、p. a. puriss.
3 ml	アクトラビッド HM 100 (遺伝子組み換えヒト・インシュリン 100 I. U. / ml)
40 $\mu$ l	1N 水酸化ナトリウム
20 $\mu$ l	1N 塩化ナトリウム

調製:

脂質を混合し、溶液を均一に清涼にする。アクトラビッド溶液、アルカリ及び塩溶液の添加後、光学的に乳白色の懸濁液が得られる。この溶液を 0.2  $\mu$ m の孔径のポリカーボネートのフィルターでろ過し、平均粒径 320 nm の小胞 (トランスフェルソーム) からなるより弱い乳白色の懸濁液を得る。

終容積は 1.2 ml である; 見掛け上の脂質/コール酸塩の比は 2.8/1 で、脂質膜中で約 2.4/1 である。インシュリンの最終濃度は約 83 I. U. / ml である; 調製後 1 日の小胞径は 94 nm 平均である; 1 週間後では 170 nm である。

適用:

実験開始後 1.5 時間で、240  $\mu$ l の、トランスフェルソームを含むインシュリンの殺菌懸濁液 (20 I. U.) が取られる。これらは、実験前 18 時間食物を摂取していない男性被験者の右前腕の内側に、約 0.7 mg 脂質/cm<sup>2</sup> の施薬量で均一に塗布適用された。5 分後皮膚表面は肉眼上乾燥する。さらに 45 分後、適用の痕跡はもはや見いだすことはできない。

活性:

15 と 40 分の不定期の間隔で、左前腕に設置されたソフト i. v. カテーテルから血液試料が採取される。血糖値の測定が実施例 166 に記載されたように実施される。

低血糖を仲介するトランスフェルソームの時間変化を図 18 に示す。血糖値は薬剤適用後約 1.5 時間で約 10 mg/ml に減少する; この人工的低血糖値は、少なくとも 4 時間継続し、そして薬剤アクトラビッドの対応量の経皮的適用により達成される値の 70-80% に達する。インシュリンを含むトランスフェルソームが皮下注射された場合の対照実験の結果をこの図に +印で示

適用:

被験者 (70 kg、37 才、正常血糖値、24 時間食物の摂取なし) の血液中の初期糖濃度は、対照として 90 分間測定される。次いで、12 時間 4℃ で熟成された、見掛け上 85 I. U. インシュリン/ml の濃度の上記トランスフェルソーム懸濁液は、右前腕に適用される (約 15 cm<sup>2</sup> の広さに約 330  $\mu$ l); これは 28 I. U. の総適用量に対応する。

活性:

血液試料は左前腕の血管に常置された、ヘパリン化されたソフト・カテーテルを通じ、採取される; 0.5 ml の各試料は沈殿され、直ちに後の使用のために凍結される。残りの容積は酵素法によって血糖濃度のその場での測定に使用される。測定された糖濃度は約 2.5 時間後に約 8 mg/dl に減少し、4.4 時間以上減少したままである。これは、インシュリンの皮下注射によって行われた対照実験から結論されたものに対し、75% の最大到達効果に対応する。この実験系列の薬物速度論は図 19 に示す。

図 20 はインシュリンについて 3 つの典型的な実験結果を示す。これらは 1 つの経皮、及び 2 つの皮下適用の結果を表している。

#### 実施例 239:

組成:

143 mg	大豆由来ホスファチジル
--------	-------------

18 mg	コリン
19.6 mg	卵由来ホスファチジルグリセロール (98%)
2 ml	オレイン酸、puriss.
25 $\mu$ l	アクトラビッド H M 100 (200 I. U.)
	1 N 水酸化ナトリウム

## 調製:

脂質はガラス・バイアルに計量され、標準インシュリン溶液と混合される。生成した不透明な懸濁液は、チタン製プローブ・チップで直接超音波処理される (約5 W, 3×5秒、22℃で60秒間隔)。生成した、光学的に清涼であるが、まだ乳白色懸濁液は、平均粒径114±17 nmの小胞を含む。

## 適用及び活性:

この試験系列の結果は、実施例238で得られたものと同一の実験誤差範囲内である。

## 実施例240:

## 組成:

143 mg	大豆由来ホスファチジルコリン
18 mg	卵由来ホスファチジルグリセロール (98%)

操作は実施例238及び240の記載と同様である。トランスフェルソームは、しかし、1、2、そして3回続けてフィルターに通される。生成した3つの試料中の小胞の平均粒径は、それぞれ300、240、そして200 nmである。

実施例241及び242のトランスフェルソームは、実施例238と同様の生物学的試験において、同様の低血糖化効果を有する。

## 実施例243:

## 組成:

144.9 ; 152 mg	大豆由来ホスファチジルコリン
24.8 ; 17.6 mg	デスオキシコロール酸ナトリウム塩
1.45 ; 1.55 ml	アクトラビッド H M 100 (145 I. U.)
0.16 ml	エタノール、無水

## 調製:

脂質はガラス・バイアルに計量され、エタノールに溶解され、インシュリン溶液と混合される。生成した不透明な懸濁液は終夜熟成され、次いで0.22マイクロメートル・フィルターに、t=12時間を通される。見掛け上のインシュリン濃度は83または84 I. U. である；平均小胞粒径はともに112 nmである。

20.5 mg

2 ml

オレイン酸ナトリウム

アクトラビッド

H M 100 (200

I. U.)

## 調製:

脂質はガラス・バイアル中無水エタノールに溶解される。そして次いで標準インシュリン溶液と混合される。さらなる操作は実施例239に従う。

## 適用及び活性:

被験者の前腕の皮膚上の約5 cm<sup>2</sup>の場所に、微細なメッシュの合成布の一片を固定する。次いでこれをインシュリン含有トランスフェルソーム懸濁液の350  $\mu$ lで覆い、解放乾燥する。

4時間後に生じた血糖値の減少は7.8 mg/dlそして6時間後には8.5 mg/dlである。これは実験番号238で得られた結果と対応している。

## 実施例241:

操作は、まず塩溶液が試料懸濁液に添加されなかった他は、実施例238の記載に従う；不透明な粗トランスフェルソーム懸濁液は2つの部分に分割される。全容積の50%からなる、その1つを、滅菌されたフィルターに通す；残りの半分は室温約5 Wの電力で15秒間超音波処理する。両半分の担体の平均粒径はそれぞれ同様で、300 nmまたは240 nmである。

## 実施例242:

## 適用及び活性:

一般的実験条件は、実施例237-239の記載に従う。トランスフェルソーム懸濁液 (0.36 ml、30 I. U. に対応) は、いずれの場合も前腕の皮膚の内側に適用される；血液試料は他方の前腕の血管に設置されたソフト・カテーテルから採取される。これらの2つの実験結果は図21に与えられている。これらは、比較的高い界面活性剤濃度 (試料1、L/S=3/1) の調剤はほとんど目立った血液グルコース量を減少させることができないことを示している；しかし、約30%低い界面活性剤濃度 (L/S=4.5/1) で、これらの最適値に近いトランスフェルソームは、数時間継続する著しい「低血糖」を起こさせる。

これは、トランスフェルソームが、従来の薬学的処方とは異なる全く新しい方法原理に基く無傷の皮膚を通じての薬剤輸送に役立つことの他の証拠である。

実施例236に加えて、この実施例はさらに、以下の結論を示唆している：検討した系において、またトランスフェルソームの最適値から遠い界面活性剤濃度も使用され得る (担体活性が完全に失われることなく)；これにも拘らず、特に利点のある結果が、溶解、破壊、薬剤損失等に対する十分に高い担体の安定性ととともに、最高の担体の融通性そして従ってトランスフェルソームの透過能力が保証される範囲内で、界面活性剤濃度が決定されそして選択される時に得られる。

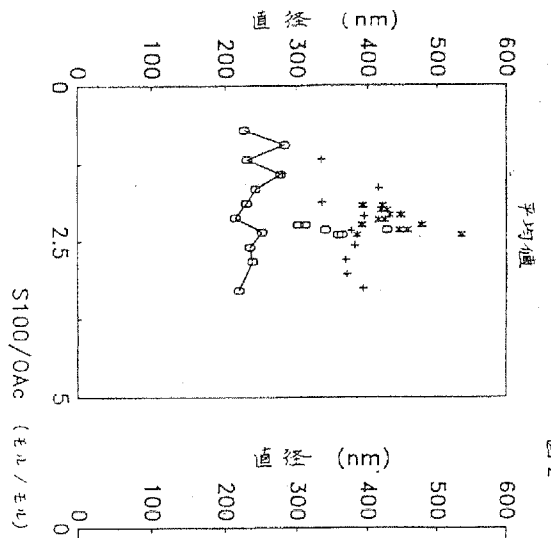


图 2

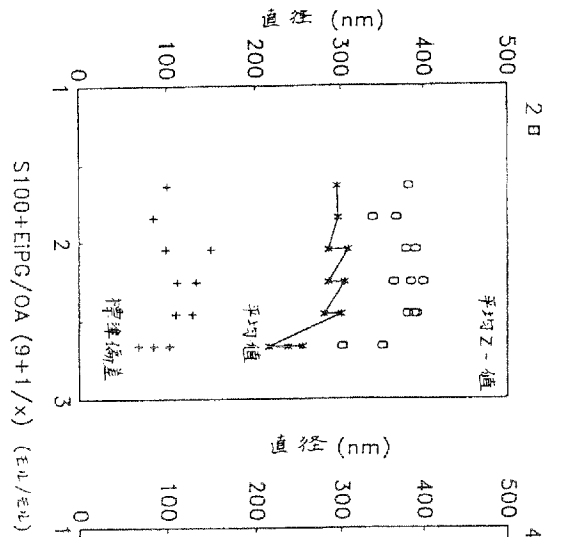
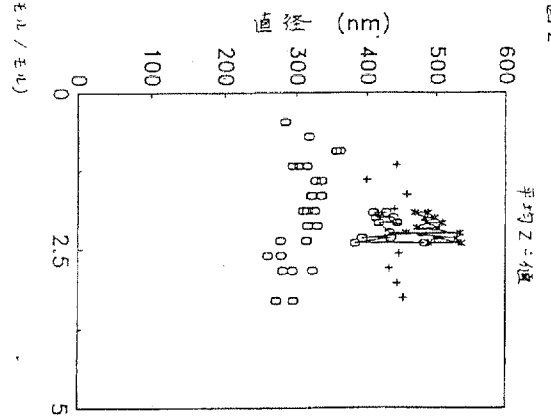


图 4

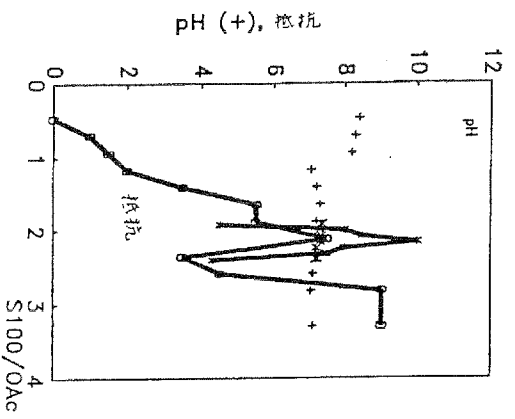
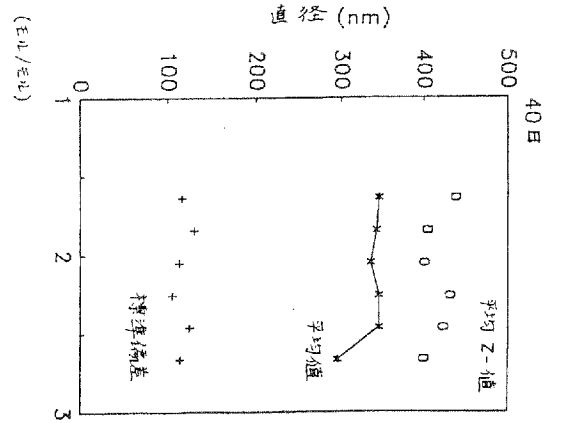


图 1

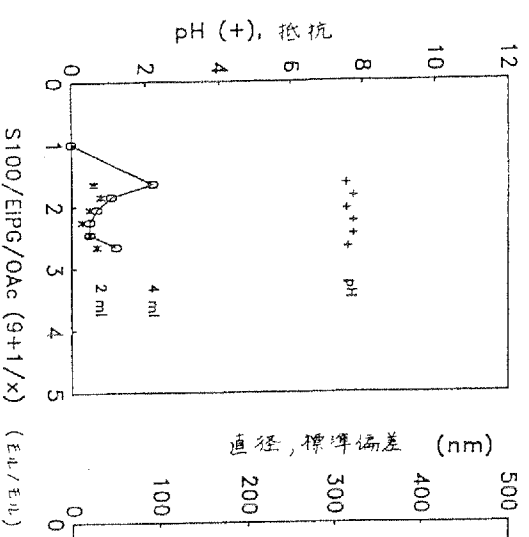
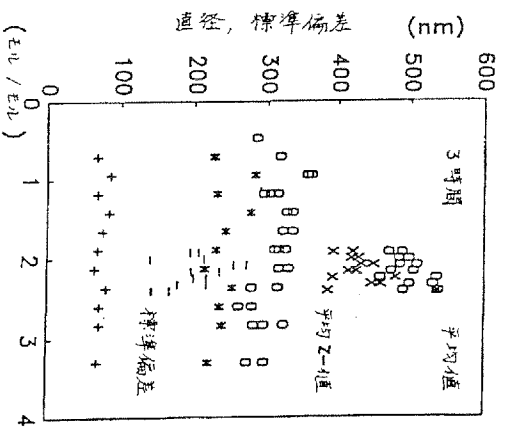
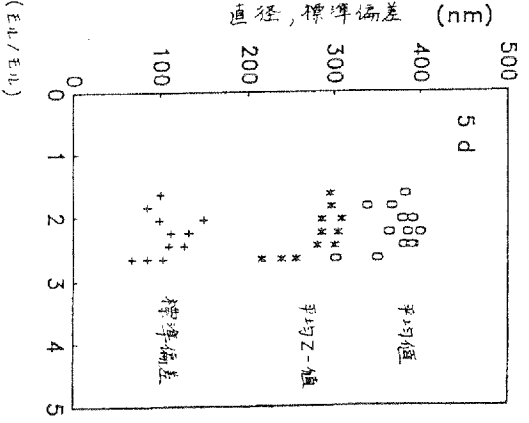


图 3



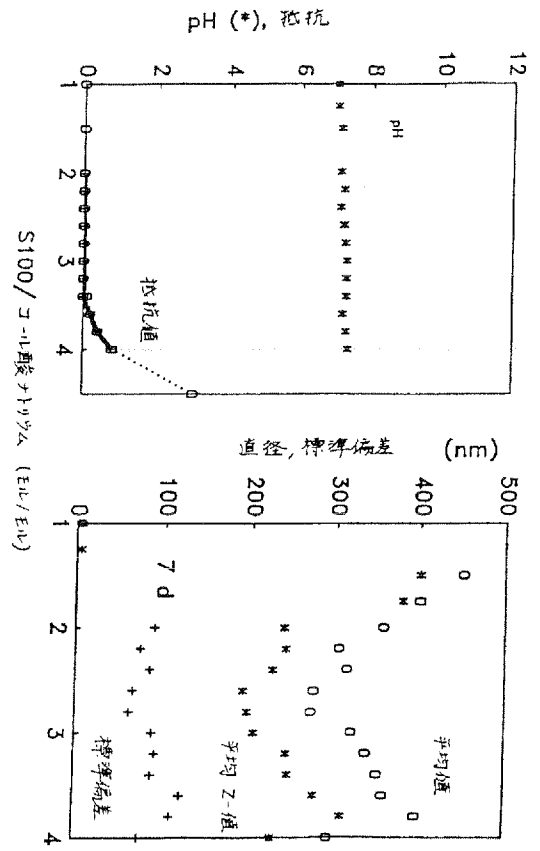


図 6

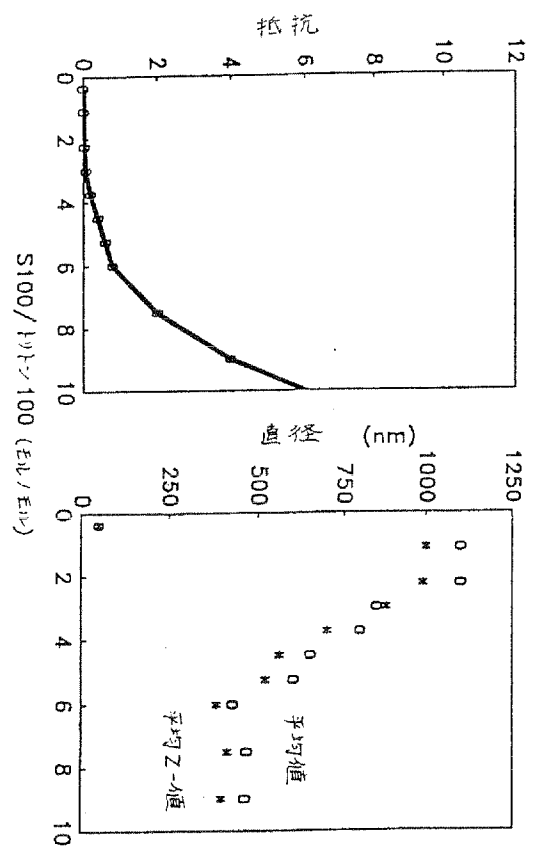


図 8

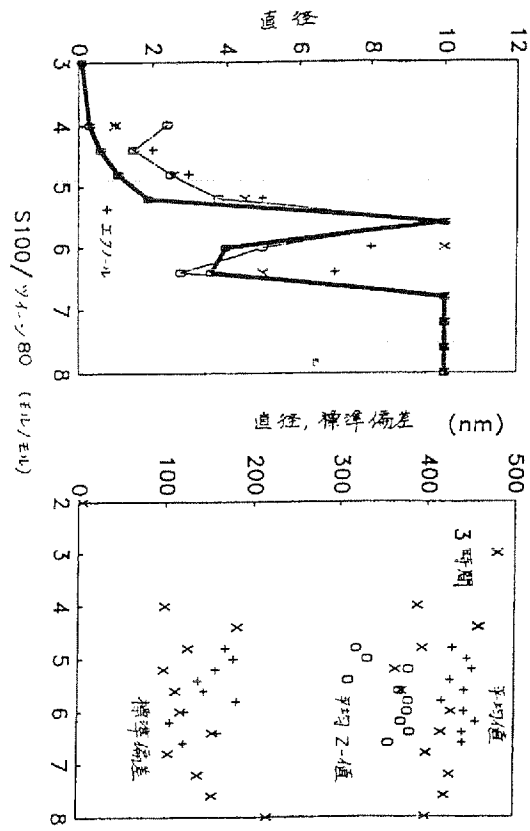


図 5

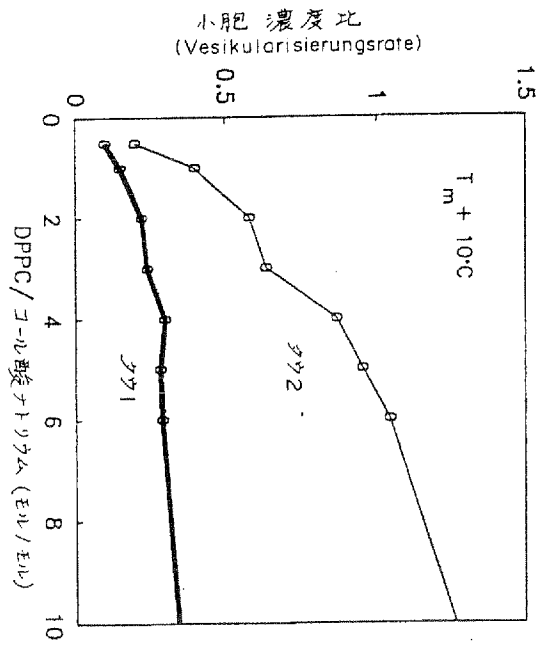


図 7

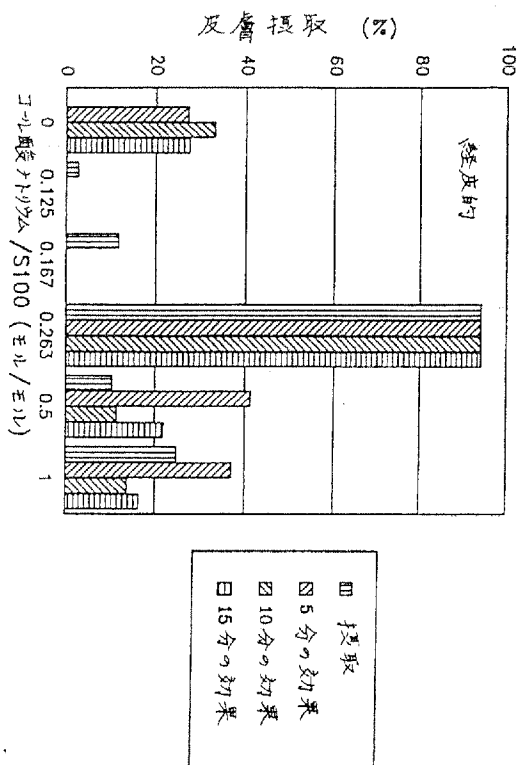


図 10

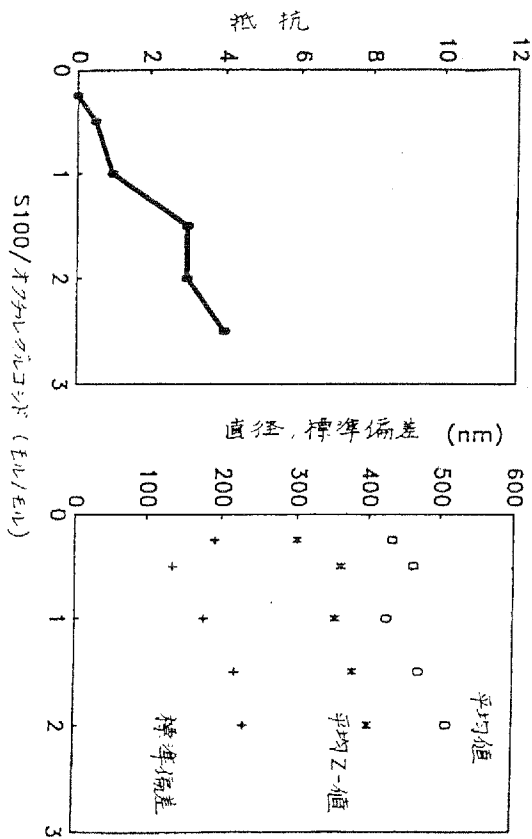


図 9

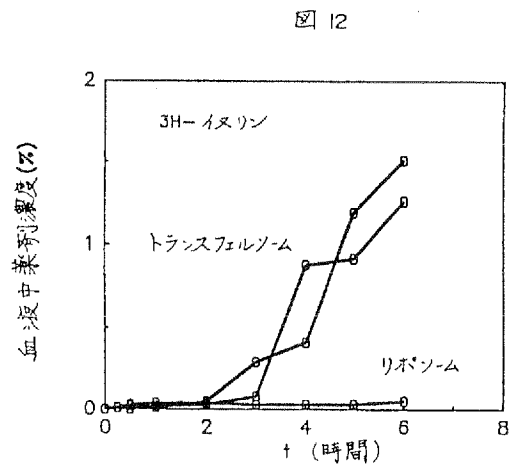


図 12

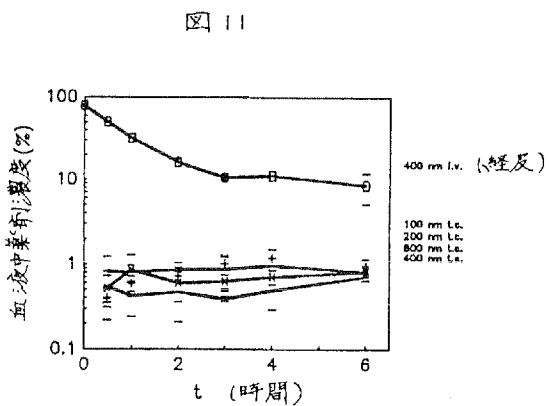
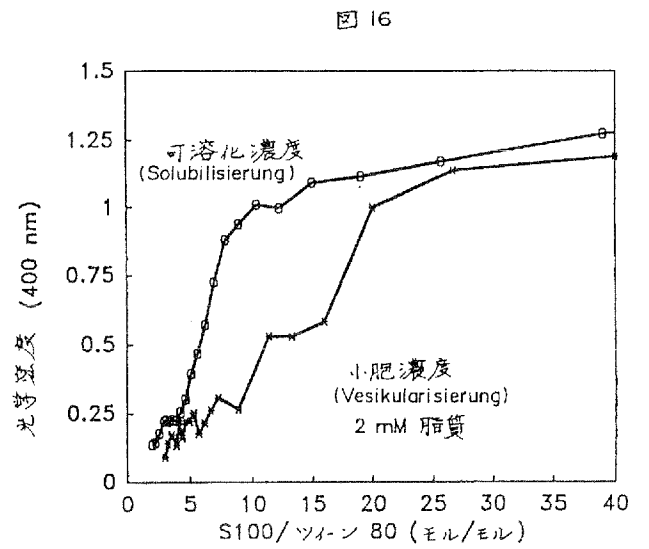
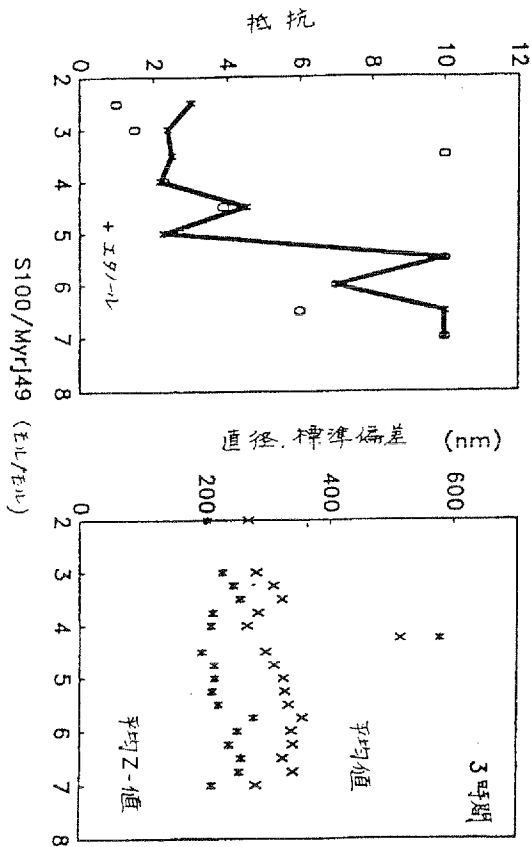
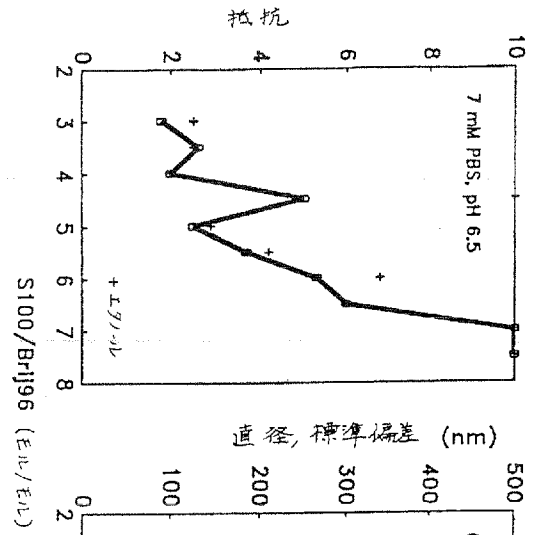
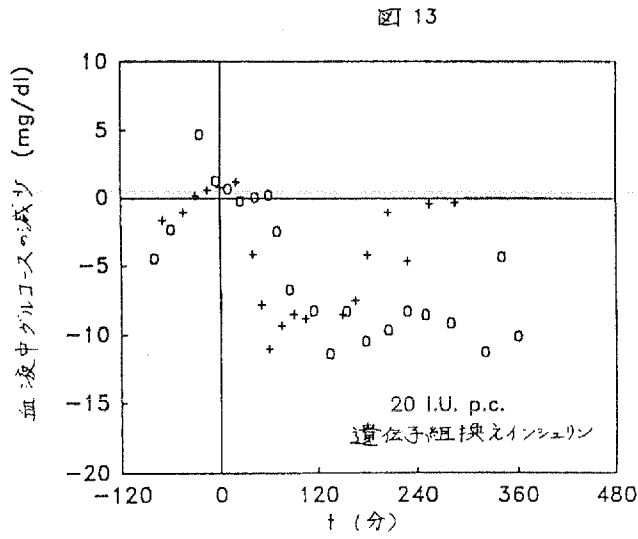
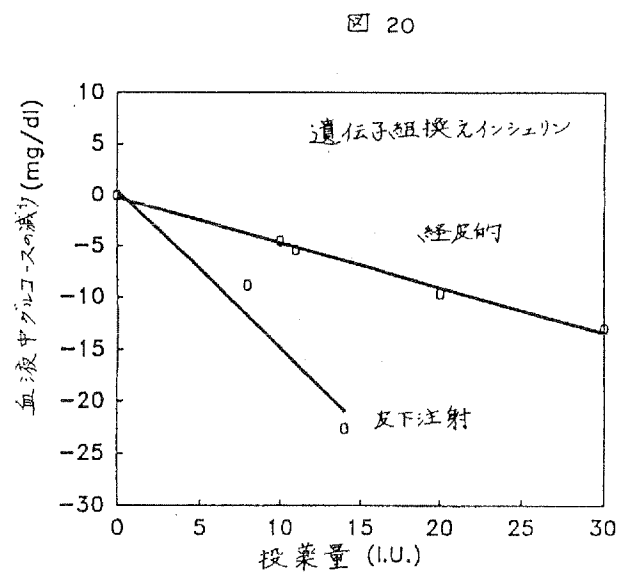
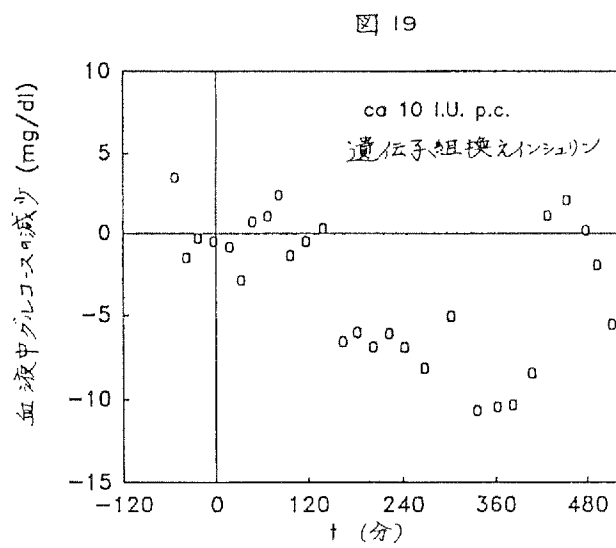
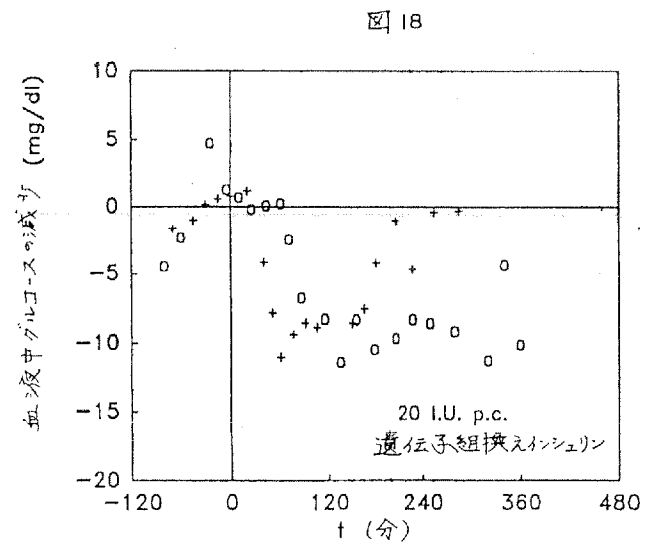
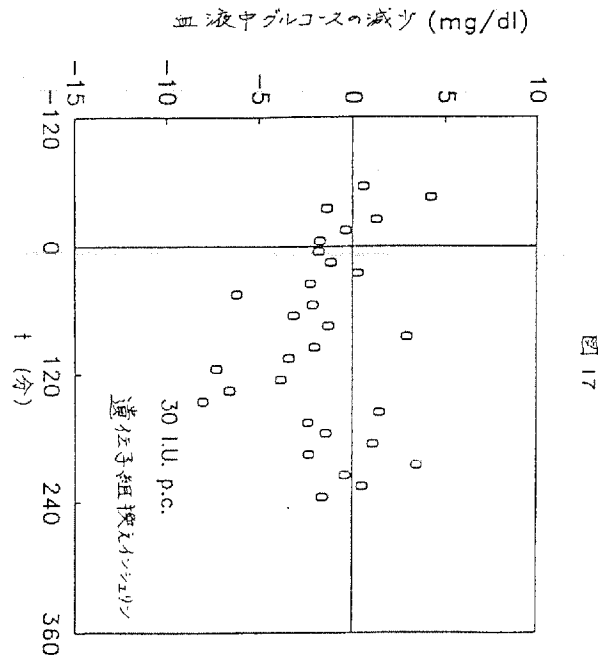


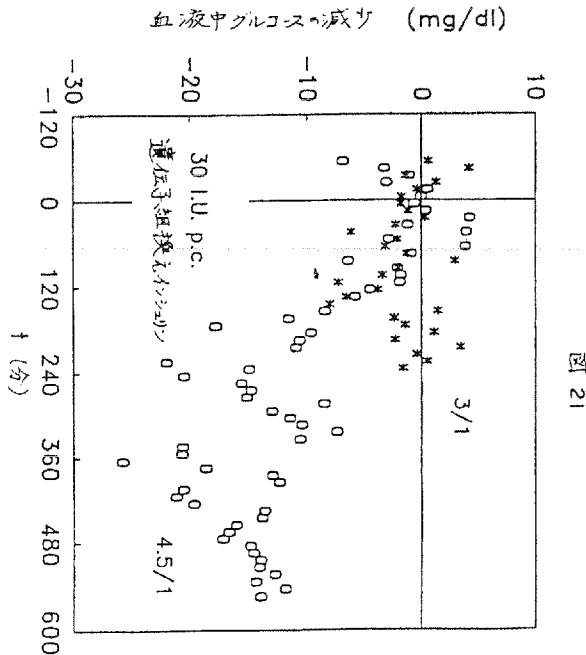
図 11





## 要 約

本発明は、皮膚およびこれと同様の物質のような自然の障壁内への、および、該障壁を通じての、特に薬剤の輸送のための流体の微小粒子、特に両親媒性分子または両親媒性担体物質の1または数層からなる膜様構造を有する微小粒子の形態による薬剤の処方のための調剤に関する。調剤は、該微小粒子の可溶化に必要な末端活性物質の濃度の99モル%を越えない濃度の該末端活性物質を含む。かかる調剤は、例えば、糖尿病用薬剤、特にインシュリンの非侵略的投与に適する。本発明はさらにかかる処方の調剤方法に関する。



## 国際調査報告

International Application No. PCT/EP 91/01596

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (of several classification systems apply, indicate all) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. <sup>5</sup> : A 61 K 9/127	
K. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched: Classification System: Classification Symbols: Int.Cl. <sup>5</sup> : A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation: is the extent that such Documents are included in the Fields Searched:	
II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>1</sup>	
Category <sup>2</sup>	Citation of Document, <sup>3</sup> with indication, where appropriate, of its relevant passages <sup>4</sup>
X	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE vol. 12, No: 1, March 1990, AMSTERDAM, NL pages 25 - 30; V.M. KNEPP ET AL: 'controlled drug release from a novel liposomal delivery system. ii. transdermal delivery characteristics' * in particular page 29, paragraph 5 see the whole document. --
A	EP, A, 0 102 324 (CIBA-GEIGY AG) 7 March 1984 see page 19, line 24 - page 20, line 12 see page 23, line 6 --
A	WO, A, 8 807 362 (LIPOSOME TECHNOLOGY INC.) 6 October 1988
A	see page 27 - page 29; examples 7-9 --
A	EP, A, 0 280 492 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 31 August 1988, see the whole document see claim 12 --
A	EP, A, 0 220 797 (NIKKO CHEMICALS CO LTD ET
1. Source categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" prior document but published on or after the international filing date "1" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (is specified) "2" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "3" document published prior to the international filing date but later than the priority date (indicated) "4" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "5" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "6" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art "7" document member of the same patent family	
IV. CERTIFICATION Date of the Actual Completion of the International Search: 22 November 1991 (22.11.91) Date of Mailing of this International Search Report: 29 November 1991 (29.11.91) International Searching Authority: European Patent Office Signature of Authorized Officer:	

Form PCT/ISA 210 (second sheet) (January 1989)

International Application No. PCT/EP 91/01596

II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category <sup>2</sup>	Citation of Document, <sup>3</sup> with indication, where appropriate, of its relevant passages <sup>4</sup>	Relevant to Claim No.
	AL) 6 May 1987 --	
A	EP, A, 0 211 647 (ALLERGAN PHARMACEUTICALS, INC) 25 February 1987 see page 14, line 15 - line 35 --	1-30
A	US, A, 4 937 078 (MEZEI ET AL.) 26 June 1990 see column 6; example 1	1-30

Form PCT/ISA 210 (third sheet) (January 1989)



EP 9101596  
SA 50375

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file as is. The European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information. 22/11/91

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0102324	07-03-84	AU-A- 1740283 JP-A- 59089633	02-02-84 23-05-84
WO-A-8807362	06-10-88	US-A- 4828837 AU-A- 1399588 EP-A- 0352293 JP-T- 2502822 US-A- 5030442	09-05-89 02-11-88 31-01-90 06-09-90 09-07-91
EP-A-0280432	31-08-88	JP-A- 64000014 US-A- 5019394	05-01-89 28-05-91
EP-A-0220797	06-05-87	JP-A- 62095134	01-05-87
EP-A-0211647	25-02-87	AU-B- 601154 AU-A- 5914186 JP-A- 62042733	05-09-90 24-12-87 24-02-87
US-A-4937078	26-06-90	None	

EPO FORM 1000

For more details about this annex: see Official Journal of the European Patent Office, No. 11/81